

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
und dem
Department of Anesthesia and Critical Care des Massachusetts General Hospital

**Der Einfluss von
Propofol- und Sevoflurananästhesie
auf
die Stabilität des oberen Atemweges**

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Jeroen Cedric Peter Simons
aus Münster

2016

Dekan: Herr Univ.- Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Priv.- Doz. Dr. med. M. Eikermann

2. Gutachter: Herr Priv.- Doz. Dr. med. U. Frey

3. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. P. Kienbaum, Düsseldorf

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Dezember 2016

Die nachfolgende Arbeit beruht auf folgender Publikation:

Simons, J.C.P.; Pierce, E.; Diaz-Gil, D.; Malviya, S.A.; Meyer, M.J.; Timm, F.P.;
Bøgh Nielsen, J.; Rosow, C.; Kacmarek, R.M.; Eikermann, M.:

The Effect of Depth of Propofol and Sevoflurane Anesthesia on Upper Airway
Collapsibility, Respiratory Genioglossus Activation, and Breathing of Healthy
Volunteers

(Anesthesiology 2016)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	6
Einleitung	8
<i>Anatomie des oberen Atemweges.....</i>	<i>8</i>
Musculus Genioglossus.....	10
<i>Kollabilität des oberen Atemweges unter Anästhesie.....</i>	<i>11</i>
P _{CLOSE} und P _{CRIT}	13
<i>Komponenten und Beurteilung einer Anästhesie.....</i>	<i>15</i>
<i>Atemaktivierung.....</i>	<i>16</i>
<i>Propofol</i>	<i>17</i>
<i>Sevofluran</i>	<i>18</i>
<i>Hypothesen.....</i>	<i>20</i>
Methoden	21
<i>Versuchspersonen und Rekrutierung.....</i>	<i>21</i>
<i>Voruntersuchung.....</i>	<i>22</i>
<i>Versuchstag.....</i>	<i>24</i>
<i>Sicherheit der Versuchspersonen.....</i>	<i>28</i>
<i>Anästhetika Gabe.....</i>	<i>29</i>
Propofol.....	29
Sevofluran	30
<i>Bestimmung der Anästhesietiefe</i>	<i>31</i>
<i>Bispectral Index</i>	<i>32</i>
<i>Datenspeicherung</i>	<i>32</i>
<i>Druckmessungen</i>	<i>32</i>
<i>Musculus Genioglossus Elektromyographie.....</i>	<i>34</i>
<i>Atemmessungen.....</i>	<i>35</i>
<i>End-Expiratorisches Lungenvolumen</i>	<i>36</i>
Analyse der Messungen.....	37
<i>Okklusionsmessungen</i>	<i>38</i>
<i>Statistische Analyse.....</i>	<i>38</i>
Ergebnisse.....	41

<i>Demographische Daten</i>	41
<i>Anästhetikadosen</i>	41
<i>Primärer Endpunkt: Verschleißdruck des oberen Atemweges (P_{CLOSE})</i>	41
<i>Sekundärer Endpunkt: Effekt von Anästhesie auf Musculus Genioglossus Aktivität</i>	45
<i>Explorative Analysen</i>	45
Assoziation zwischen Musculus Genioglossus-Aktivität und dem Schließdruck (P_{CLOSE}) des oberen Atemweges.	45
Effekt von BIS auf den Schließdruck des oberen Atemweges.....	46
<i>Analysen der Spontanatmung</i>	46
<i>End-Expiratorisches Lungenvolumen</i>	50
Diskussion	51
<i>Vergleich mit der Literatur</i>	51
<i>Limitationen</i>	55
<i>Klinische Implikationen</i>	56
Zusammenfassung	57
Literaturverzeichnis	58
Abkürzungen	71
Abbildungsverzeichnis	72
Tabellenverzeichnis	73
Anhang	74
<i>Telefon Skript</i>	74
<i>Einverständniserklärung</i>	77
Danksagung	90
Lebenslauf	91

Einleitung

Der obere Atemweg wird durch Anästhetika in seiner Stabilität beeinflusst (Hwang et al. 1983; Drummond 1989; Kochi et al. 1991; Ochiai et al. 1992; Brown et al. 1998; Eastwood et al. 2002a; Eastwood et al. 2005a; Litman et al. 2006; Norton et al. 2006). In dieser Studie werden die Auswirkungen von Sevofluran und Propofol auf die Stabilität des oberen Atemweges in zwei, jeweils gleichwertigen anästhetischen Dosen untersucht. Zu diesem Zweck erhielten 12 gesunde Freiwillige sowohl eine Sevofluran-, als auch eine Propofol-induzierte Allgemeinanästhesie. Es wurden Messungen bei Spontanatmung sowie bei kurzzeitiger Unterbindung der Luftzufuhr durchgeführt. Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen der Stabilität des oberen Atemweges und der Aktivität des Musculus Genioglossus untersucht.

Anatomie des oberen Atemweges

Der obere Atemweg besteht aus einem dünnen Muskelschlauch und wird in einen intrathorakalen und einen extrathorakalen Bereich unterteilt.

Der extrathorakale Bereich wird in dieser Arbeit genauer betrachtet und umfasst sowohl den Mund- und Nasenraum als auch den Pharynx. Dieser ist hauptsächlich von Weichteilen umgeben und wird im Allgemeinen in drei Abschnitte gegliedert: Nasopharynx, Oropharynx und Hypopharynx. Retropalatal und retroglossal ist der obere Atemweg verengt und weist eine erhöhte Kollabierungsgefahr auf, siehe Abbildung 1 (Isono et al. 1997b; Walsh et al. 2008). Die Mandibula, die Maxilla, die zervikale Wirbelsäule und das Os Hyoideum bilden gemeinsam die knöcherne Begrenzung oder die "bony box" des Pharynx (Maddison 2015). Die absolute Größe der "bony box" kann individuell stark variieren, wobei eine kleine oder eine überfüllte "bony box" mit einer vermehrten Neigung zur Kollabierung des oberen Atemweges assoziiert ist. Eine kleine Mandibula (Remmers et al. 1978) oder eine vergrößerte Zunge (Tang et al. 2015) können den Retroglossalraum verkleinern (Isono et al. 1997b; Cullen 2001; Schwab et al. 2003). Die Zunge ist an der Mandibula aufgehängt und kann durch Kontraktion des Musculus Genioglossus nach ventral gezogen werden. Der Musculus Genioglossus wird als wichtigster Dilatormuskel des oberen Atemweges betrachtet. Seine Innervation erfolgt parallel zur Atemmuskulatur, setzt jedoch, wie auch die der anderen Dilatoren des oberen Atemwegs, etwas früher ein (Kobayashi et al. 1996; Chamberlin et al. 2007).

Diese Präaktivierung einiger Atemwegsdilatatoren führt zu einer Stabilisierung des Oropharynx.

Neben den anatomischen Strukturen wirken sich weitere Faktoren auf die Stabilität des oberen Atemwegs aus. Ein großes end-expiratorisches Lungenvolumen und der damit verbundene erhöhte longitudinale Zug an der Trachea vergrößern das Volumen des oberen Atemweges (Van de Graaff 1988; Van de Graaff 1991; Stanchina et al. 2003; Isono 2012). Hierdurch wird der Widerstand des oberen Atemweges verringert, welche gleichzeitig durch Erhöhung der Wandspannung stabilisiert wird (Hoffstein et al. 1984; Bradley et al. 1986; Sériès et al. 1990; Jordan et al. 2010).

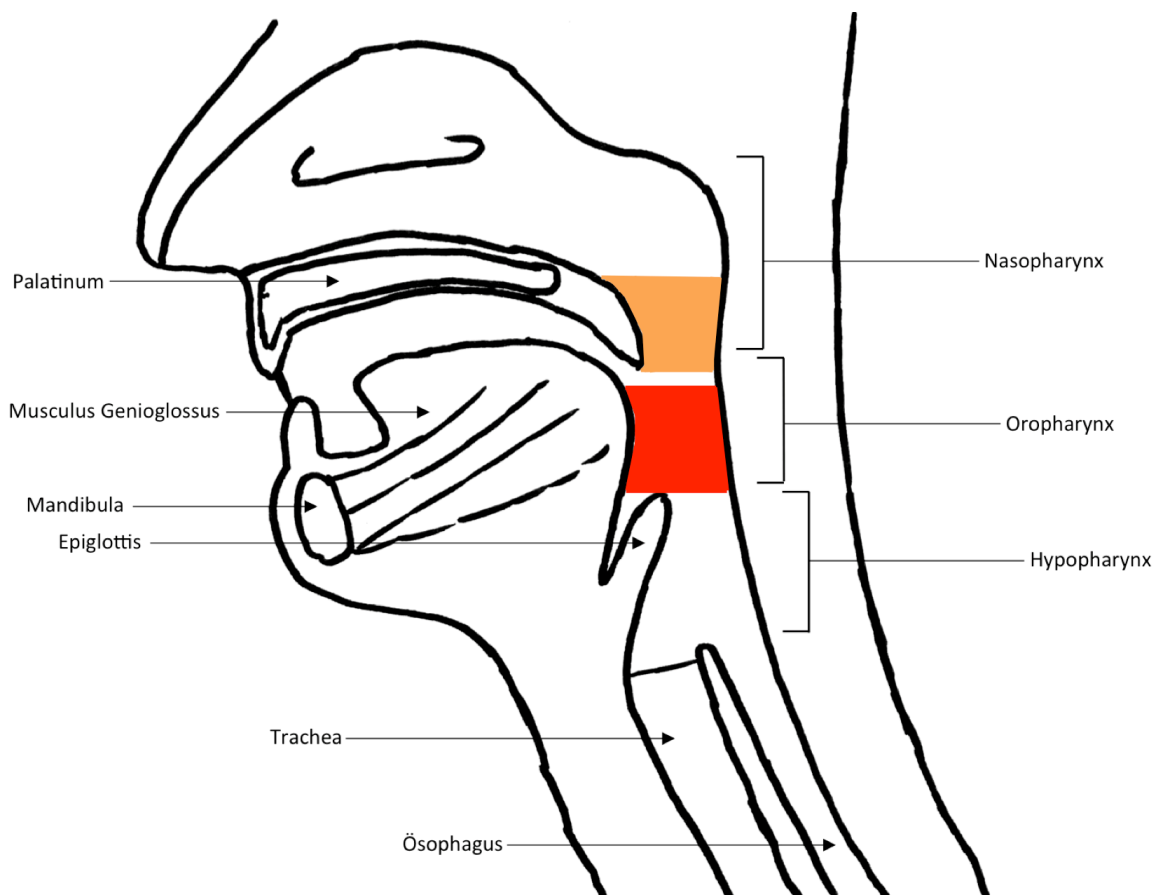


Abbildung 1. Eine schematische Zeichnung des oberen Atemweges. Wichtige anatomische Strukturen sind linksseitig beschriftet. Auf der rechten Seite wurden die drei Abschnitte des Pharynx markiert: Nasopharynx, Oropharynx und Hypopharynx. Die retropalatale (orange) Engstelle und die retroglossale (rot) Engstelle weisen eine erhöhte Kollabierungsgefahr auf.

Die Durchgängigkeit des oberen Atemweges beruht auf einem ausgeglichenen Verhältnis zwischen der dilatierenden Kraft der Rachenmuskeln und den komprimierenden Kräften. Die komprimierenden Kräfte bestehen zum Teil aus dem negativen intraluminalen Druck, erzeugt durch das Diaphragma und die Atemhilfsmuskulatur während der Inspiration, und zum Teil aus durch die Weichteile erzeugtem Druck von Außen.

Überdies ist die Körperhaltung des Patienten von entscheidender Bedeutung. Eine sitzende und leicht lateral gedrehte Position hat sich gegenüber einer flach auf dem Rücken liegenden Positionierung als für die Stabilität der Atemwege vorteilhaft erwiesen (Tagaito et al. 2010). Weichteile drücken in Rückenlage auf den Atemweg und reduzieren dessen Stabilität, während sie in sitzender Position einen nach kaudal gerichteten Zug ausüben und dadurch den destabilisierenden Kräften entgegenwirken.

Neben der Oberkörperposition scheint auch die absolute Menge an Weichteilen einen Einflussfaktor darzustellen. Übergewicht wurde als bedeutendster Risikofaktor für die Entstehung von obstruktiver Schlaf-Apnoe identifiziert (Ip et al. 2001; Ip et al. 2004; Young et al. 2005).

Musculus Genioglossus

Der Musculus Tensor Palatini und der Musculus Genioglossus werden als die beiden wichtigsten Dilatoren des oberen Atemweges betrachtet und wurden aufgrund dessen umfassend untersucht (Isono et al. 1997c; Watanabe et al. 2002).

Der Musculus Tensor Palatini wird während des gesamten Atemzuges tonisch innerviert und ist dementsprechend durchgängig und gleichmäßig kontrahiert (Nicholas et al. 2012). Der Musculus Genioglossus hingegen erhält eine Vielzahl unterschiedlicher Signale.

Zusätzlich zu der tonischen Aktivierung, welche nicht atmungsabhängig ist, erfolgt eine beinahe ausschließlich auf die Inspiration begrenzte phasische Aktivierung. Die phasische Innervation erfolgt etwa 0,2 Sekunden vor Aktivierung des Diaphragmas, bzw. kurz vor Beginn der Inspiration, siehe Abbildung 2 (Kobayashi et al. 1996; Chamberlin et al. 2007). Diese Präaktivierung ist essentiell für die Aufrechterhaltung des inspiratorischen Lufteinstroms. Durch eine Aktivierung des Diaphragmas und der

Atemhilfsmuskulatur wird in den Lungen ein Unterdruck erzeugt, welcher einem Luftestrom durch die Atemwege in die Lunge dient. Infolgedessen wird auch ein negativer Druck im Pharynx erzeugt (Miller et al. 2014). Der Musculus Genioglossus reagiert daraufhin reflexartig mit einer verstärkten Kontraktion und stabilisiert hierdurch den oberen Atemweg zusätzlich (Chamberlin et al. 2007; Pierce et al. 2007). Dieser als "negative pressure reflex" bezeichnete Effekt wird vermutlich durch die nahe des Obex (einer Region im Hirnstamm unterhalb des vierten Ventrikels) gelegenen perihypoglossalen Genioglossus Prämotoneurone vermittelt (Chamberlin et al. 2007). Die phasische Aktivität des Musculus Genioglossus wird durch unterhalb des Obex gelegene Prämotoneuronen vermittelt (Chamberlin et al. 2007).

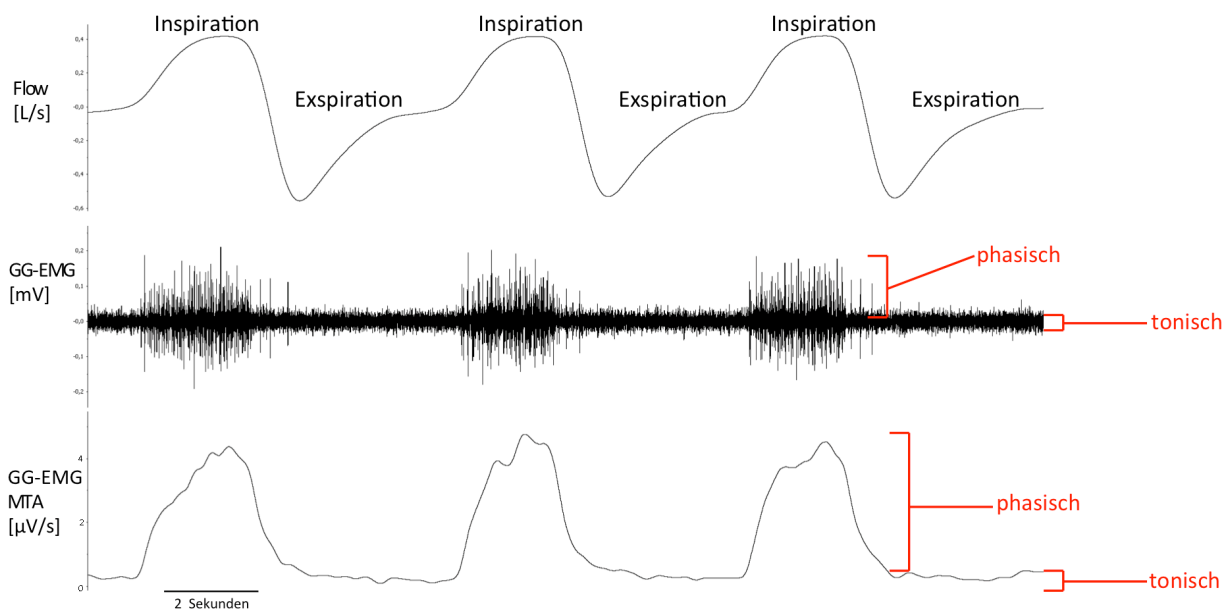


Abbildung 2. Exemplarische Darstellung der Rohdaten während der Spontanatmung bei atmosphärischem Luftdruck. Die phasische (inspiratorische) Musculus Genioglossus Aktivität beginnt etwa 0,2 Sekunden vor der Inspiration, während die tonische (expiratorische) Aktivität atmungsunabhängig ist. GG-EMG = Musculus Genioglossus Elektromyographie; GG-EMG MTA = Musculus Genioglossus Elektromyographie "moving time average".

Kollabilität des oberen Atemweges unter Anästhesie

Allgemeinanästhesie führt oft zu einem Kollabieren des oberen Atemweges. Die erhöhte Kollabilität spielt immer dann eine Rolle, wenn der Atemweg nicht durch einen

endotrachealen Tubus oder eine Kehlkopfmaske gesichert ist, also zwischen Narkoseeinleitung und Intubation sowie nach Entfernung des Atemwegstubus am Ende eines chirurgischen Eingriffes.

Aus diesem Grund werden Assistenzärzte der Anästhesiologie schon früh in ihrer Ausbildung im Umgang mit der verringerten Stabilität des oberen Atemweges unter Allgemeinanästhesie geschult (Hwang et al. 1983; Drummond 1989; Kochi et al. 1991; Ochiai et al. 1992; Brown et al. 1998; Eastwood et al. 2002a; Eastwood et al. 2005b; Litman et al. 2006; Norton et al. 2006).

Das Risiko eines postoperativen oberen Atemwegskollapses wird neben der Auswahl des Anästhesiemedikamentes durch verschiedene weitere Faktoren beeinflusst.

Hillman et al. gruppierten Faktoren, die zu einer Einengung des Pharynx führen danach, ob sie sich (1) innerhalb des Lumens, wie beispielsweise Fremdkörper, befinden, ob sich die Ursache (2) in der Pharynxwand finden lässt, z.B. bei Muskelschwäche, oder, ob sie (3) vollständig außerhalb des Pharynx liegt, wie beispielsweise das lateral des Pharynx vorhandene Fettpolster. (Hillman 2003)

Präklinische Studien an Ratten und Katzen haben gezeigt, dass Anästhetika, wie beispielsweise Propofol, Pentobarbital, Isofluran und Ketamin, unterschiedliche Auswirkungen auf die Atemwegs dilatator-Muskelaktivität haben (Nishino et al. 1984; Roda et al. 2004; Younes et al. 2007; Eikermann et al. 2008; Eikermann et al. 2012). Auch im Menschen führen Anästhetika, wie Sevofluran und Propofol, häufig zu einer erhöhten Kollabilität der oberen Atemwege, indem sie in der Pharynxwand eine Muskelschwäche herbeiführen (Litman et al. 2006).

Eastwood und Hillman sehen zwischen der Tiefe der Propofol induzierten Allgemeinanästhesie und der Kollabilität des oberen Atemweges einen Zusammenhang, jedoch keine lineare Beziehung (Eastwood et al. 2005a; Hillman et al. 2009).

Das Kollabieren der oberen Atemwege erhöht das Risiko für perioperative Komplikationen, wie beispielsweise Hypoxie, Hypoventilation und Lungenödeme, mit zum Teil letalen Folgen (Memtsoudis et al. 2011; Kaw et al. 2012; Mokhlesi et al. 2013).

P_{CLOSE} und P_{CRIT}

Zur Quantifizierung der Kollabilität des oberen Atemweges wurden verschiedene Methoden entwickelt.

Im wesentlichen werden zwei verschiedenen Verfahren angewendet: die Berechnung der "pharyngeal critical pressure" (P_{CRIT}) und Erfassung der "upper airway closing pressure" (P_{CLOSE}) (Isono et al. 1993; Koulouris et al. 1995; Isono et al. 1997b; Isono et al. 1997a; Tantucci et al. 1998; Isono et al. 1999; Eastwood et al. 2002b; Eastwood et al. 2002a; Eastwood et al. 2005b; Walsh et al. 2008; Ayuse et al. 2009; Kobayashi et al. 2011; Genta et al. 2011). Beide Verfahren sind sehr zeit- und arbeitsintensiv, weshalb sie vornehmlich in der Forschung zum Einsatz kommen.

Bei einem vollständig geöffneten oberen Atemweg sind der Luftdruck im Bereich der Epiglottis und im Bereich der Nase annähernd identisch. Bei der Expiration wird in der Lunge ein Überdruck erzeugt, welcher durch einen Luftausstrom schnell wieder ausgeglichen wird.

Gegensätzlich verhält es sich während der Inspiration. Es wird ein Unterdruck erzeugt, der einen Lufteinstrom in die Lunge zur Folge hat. Bei Kollabieren des oberen Atemweges werden Luftbewegungen verhindert. Durch eine aktive Unterbindung der Luftzufuhr durch den Untersucher kommt es aufgrund einer kontinuierlichen Reduktion des Epiglottisdruckes während der Inspiration zum Kollaps des oberen Atemweges. Der unterbundene Druckausgleich separiert die Druckkurve der Maske vom Epiglottisdruck. Dies markiert den P_{CLOSE} , siehe Abbildung 3. Je negativer der P_{CLOSE} -Wert ist, desto stabiler ist der obere Atemweg.

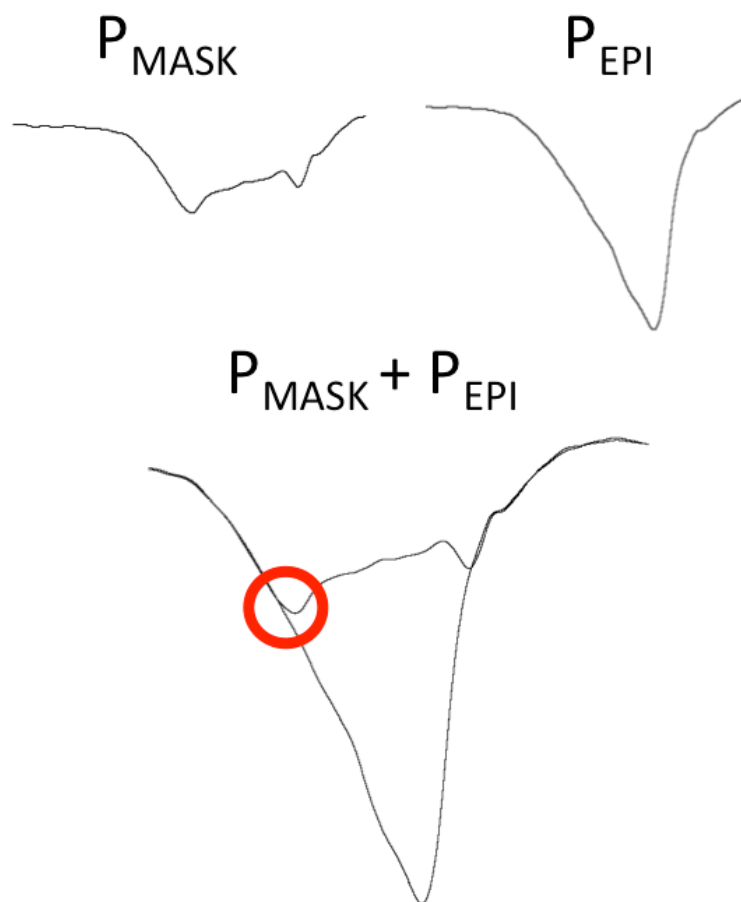


Abbildung 3. Eine schematische Darstellung der Erkennung des "upper airway closing pressure" (P_{CLOSE} , roter Kreis). Der Maskendruck (P_{MASK}) und der Epiglottisdruck (P_{EPI}) wurden einzeln und überlagert dargestellt. Die Trennung der beiden Kurven wurde mit einem rotem Kreis markiert., Dies entspricht dem "upper airway closing pressure". P_{MASK} = Maskendruck; P_{EPI} = Epiglottisdruck; P_{CLOSE} = "upper airway closing pressure";

Eine alternative Beurteilungsmethode der Stabilität des oberen Atemwegs stellt der P_{CRIT} dar.

Zur Erfassung des P_{CRIT} werden Maskendruck und mittlere Inspirationsgeschwindigkeit aufgezeichnet. Durch Manipulation des applizierten "continuous positive airway pressures" wird der end-expiratorische Druck mehrfach, über die Dauer von 3-5 Atemzügen, unterschiedlich stark reduziert. Mithilfe der Relation des Inspirationsflusses zum Maskendruck kann der Druck, an dem jeglicher

Fluss zum Erliegen kommt, berechnet werden. Dieser Wert wird P_{CRIT} genannt (Schwartz et al. 1988; Isono et al. 1993; Schwartz et al. 1998). Bei der Deutung des P_{CRIT} wird, in Abhängigkeit vom jeweiligen Vorgehen, bei der Drucksenkung von unterschiedlichen Aktivierungszuständen der Dilatoren des oberen Atemweges ausgegangen (Boudewyns et al. 2000). Der P_{CLOSE} hingegen wird aufgrund der plötzlich starken Veränderung durch Unterbindung der Luftzufuhr immer als Messung einer aktiven Reaktion der Muskulatur betrachtet (Maddison 2015).

Komponenten und Beurteilung einer Anästhesie

Als Oliver Wendell Holmes im Jahre 1846 den Begriff "an-aesthesia" aus dem altgriechischen einführte, beschrieb er einen Zustand ohne Wahrnehmung.

Kurz zuvor hatte die erste öffentliche Demonstration einer durch Ether induzierten Allgemeinanästhesie stattgefunden. Seitdem hat sich das Feld der Anästhesie gravierend weiterentwickelt, jedoch besteht bis heute keine einheitliche Definition des Begriffes "Allgemeinanästhesie" (Campagna et al. 2003).

Im klinischen Alltag besteht eine moderne Allgemeinanästhesie aus drei Hauptbestandteilen: (1) ein Hypnotikum zur Erzeugung eines Bewusstseinsverlustes, (2) ein Analgetikum zur Herstellung von Schmerzfreiheit und (3) gegebenenfalls ein Muskelrelaxanz zur Entspannung der Muskulatur. Die Gabe von Muskelrelaxanzien hat ein Aussetzen der Spontanatmung zur Folge, was ohne mechanische Ventilation nicht mit dem Leben vereinbar wäre. Dies hat einen erheblichen Mehraufwand mit zusätzlichen Sicherheitsvorkehrungen zur Folge, sodass bei kleineren Eingriffen häufig auf die Gabe eines Muskelrelaxanz verzichtet wird.

Für volatile (gasförmige) Anästhetika hat sich die "median alveolar concentration" (MAC) zur objektiven Einschätzung der anästhetischen Potenz durchgesetzt. Die MAC beschreibt die mittlere end-expiratorische alveolare Konzentration, welche bei 50% der Patienten keine motorische Reaktion auf eine chirurgische Inzision hervorruft (Eger et al. 1965). Diese Skala erfasst die analgetische und immobilisierende Potenz eines Anästhetikums.

Die meisten Anästhetika, mit Ausnahme von Ketamin, haben eine zu vernachlässigende analgetische Potenz und sind als reine Hypnotika zu betrachten.

Folglich dient die MAC der Erfassung der immobilisierenden Eigenschaften eines Anästhetikums.

Allgemein-Anästhetika entfalten ihre immobilisierende Wirkung im Rückenmark (Antognini and Carstens 2002). Durch eine Allgemeinanästhesie werden unangenehme Empfindungen bereits im Rückenmark unterdrückt, wodurch die Stimulation des Gehirns minimiert wird (Angel 1993; Collins et al. 1995).

Tierstudien haben gezeigt, dass die Verabreichung von Isofluran allein an den Körper ohne Beteiligung des Gehirns weiterhin die erforderliche Konzentration zum Ausfall einer motorischen Reaktion auf einen Schmerzstimulus bereitstellt. Die selektive Gabe von Isofluran wurde durch die Erstellung eines zweiten Blutkreislaufes mit artifizieller Oxygenierung erreicht. (Borges and Antognini 1994)

Bei alleiniger Anästhesie des Gehirns waren ca. dreifach erhöhte Dosen zum Erreichen des gleichen Endpunktes erforderlich (Antognini et al. 2000).

Anästhetika reduzieren Stoffwechselvorgänge und die Durchblutung des Gehirns (Heinke and Schwarzbauer 2002). Schlaf und Anästhesie weisen keine identische Gehirnaktivität auf. Dennoch teilen sie einige neuronale Netzwerke und elektroencephalographische Eigenschaften (Goodman and Mann 1967; Lydic et al. 1991; Keifer et al. 1996; Campagna et al. 2003).

Es haben sich verschieden Verfahren zu Evaluation des Bewusstseins etabliert (Struys et al. 2002). Das aktuell meist verwendete Verfahren zur enzephalographischen Beurteilung des Bewusstseins ist der Bispectral Index (BIS)(Myles et al. 2004). Er wurde erstmals 1994 vorgestellt (Sigl and Chamoun 1994) und stellt eine Echtzeit Analyse des Elektroencephalograms des Patienten dar. Der BIS wird als Wert zwischen 0 und 100 angegeben. Ein BIS-Wert von 100 entspricht einem EEG-Signal bei maximal erregten Bewusstseinsgrad und 0 dem vollständigen Ausbleiben jeglicher EEG-Signale. BIS-Werte zwischen 40 und 60 entsprechen laut Hersteller einem für einen chirurgischen Eingriff angemessenen Bewusstseinsverlust (Kissin 2000).

Atemaktivierung

Drei wesentliche Einflüsse bestimmen die Atemaktivierung: (1) periphere und zentrale Chemorezeptoren, welche die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid wahrnehmen (Pattinson 2008), (2) Sensoren des oberen Atemweges, welche negative Drücke wahrnehmen (Chamberlin et al. 2007; Pierce et al. 2007) und (3) kortikale Stimulation welche sich direkt auf den Wachheitsgrad auswirkt (Lo et al. 2007; Sasaki et al. 2013).

Jeder der drei Einflüsse kann den Muskeltonus des oberen Atemweges wiederherstellen, sobald einen bestimmten Schwellenwert überschritten wird (Sasaki et al. 2013). Es ist bekannt, dass Anästhetika eine atemdepressive Wirkung aufweisen und die Aktivität der Dilatatoren der oberen Atemwegsmuskulatur herabsetzen. Hierzu kommt neben dem offensichtlichen Bewusstseinsverlust auch die Reduzierung der Sensibilität der Chemorezeptoren für Hypoxie und Hyperkapnie (Hwang et al. 1983; Zhang et al. 2011) und die Dämpfung des Reflexes auf negative Drücke (Eastwood et al. 2002a). Es wurde zudem eine direkte negative Wirkung verschiedener Opioide und Anästhetika auf die Motoneurone des Nervus Hypoglossus und Nervus Phrenicus nachgewiesen (Nishino et al. 1984).

Propofol

Propofol ist eines der am häufigsten verwendeten Hypnotika in der modernen Anästhesie. Da es keine analgetische Wirkung aufweist wird es zumeist mit einem Opioid kombiniert (Katzung and Trevor 2014). Sein klinischer Einsatz wurde zuerst durch Kay im Jahr 1977 beschrieben (Kay and Rolly 1977).

Propofol zeichnet sich durch eine geringe Induktionszeit und eine kurze Halbwertszeit (zwei bis sechs Minuten nach einem einzelnen Bolus) aus (Katzung and Trevor 2014). Dies ermöglicht in der Praxis eine sehr gute zeitliche Steuerung.

Propofol ist ein Alkylphenol, 2,6-Diisopropylphenol, welches bei Raumtemperaturen als Öl vorliegt, sodass es für den klinischen Einsatz mit einem Lösungsmittel gemischt werden muss (Sebel and Lowdon 1989). Diprivan ist die am häufigsten verwendete Emulsion zur intravenösen Anwendung und enthält Dinatriumedetat, Eiphsopholipiden, Glycerin und Sojaöl. Aufgrund dieser Zusammensetzung ist Diprivan bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Ei-

und Soja-Produkte kontraindiziert. Die Mischung des auf einer Ölbasis zusammengesetzten Diprivan mit anderen Medikamenten ist laut Hersteller zu vermeiden. Die Injektion ist gelegentlich leicht schmerzhaft, sodass vorbereitend Lidocain injiziert werden kann (Picard and Tramèr 2000).

Propofol übt seine pharmakologische Wirkung größtenteils durch eine Aktivierung des GABA_A-Rezeptors aus. Dieser ist an einen Chloridkanal gekoppelt, sodass eine Aktivierung des Rezeptors zu einer Hyperpolarisation der Nervenmembran führt. Propofol kann nicht durch den Benzodiazepam-Antagonisten Flumazenil antagonisiert werden (Butterworth et al. 2013). Es wird zu einem großen Teil hepatisch zu inaktiven und wasserlöslichen Metaboliten abgebaut und anschließend renal ausgeschieden (Katzung and Trevor 2014). Weder Leberzirrhose, noch Nierenversagen scheinen einen relevanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Propofol zu haben (Servin et al. 1988; Ickx et al. 1998). Als ursächlich hierfür wird der extrahepatische Abbau in inaktive Metabolite gesehen (Butterworth et al. 2013). Alter und Gewicht des Patienten hingegen sind wichtige Faktoren zur Bestimmung der Dosierung und die einzigen Patienten bezogen Daten die für eine Einstellung einer Target controlled Infusion (TCI) nach dem Marsh Model benötigt werden.

Nach rascher Gabe einer Induktionsdosis kommt es bei etwa jedem vierten Erwachsenen, auf Grund der atemsuppressiven Wirkung von Propofol, zu einer Apnoephase (Jiao et al. 2014). Auch in subanästhetischen Dosen ist die physiologische Reaktion (Atemantrieb) auf eine leichte Hyperkapnie herabgesetzt (Butterworth et al. 2013). Zusätzlich zu respiratorischen Nebenwirkungen kommt es in 3-26% zu einem Blutdruckabfall (Bendel et al. 2007; Welzing et al. 2010). Aus diesen Gründen wird die Propofolgabe nur durch geschultes Personal in entsprechend ausgestatteten Räumen empfohlen (Butterworth et al. 2013).

Sevofluran

Der klinische Einsatz von Sevofluran wurde zum ersten Mal in den 1970er Jahren durch Wallin (Wallin et al. 1975) beschrieben.

Auf Grund der hohen Herstellungskosten für Sevofluran sowie einer 1977 publizierten toxischen Wirkung bei Anwendung in Ratten (Hitt et al. 1977) verzögerte

sich der Einzug des Hypnotikums in den klinischen Alltag. Später wurde bekannt, dass es sich bei der publizierten toxischen Wirkung um eine Folge eines fehlerhaften Versuchsaufbaus gehandelt hatte (Eger 1994).

Sevofluran ($\text{CFH}_2\text{-O-CH (CH}_3)_2$) kann mit oder ohne die parallele Gabe von Lachgas verabreicht werden. Es zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit bei geringer Anflutungszeit aus. Sevofluran gilt als potentester Bronchodilatator aller volatilen Anästhetika (Rooke et al. 1997; Brunton et al. 2011).

Als Nebenwirkungen wurden eine leichte kardiale Depression (Dal et al. 2004; Shirgoska et al. 2012) und Übelkeit (Bedi et al. 2000; Jokela et al. 2000; Oh et al. 2010) beschrieben.

Eine Anästhesie-Induktion mit 4 bis 8 % Sevofluran in einer Lachgas Sauerstoff Mischung (50:50) kann innerhalb von einer Minute erreicht werden. Sevofluran hat im Blut eine geringere Löslichkeit als Isofluran, wodurch eine kürzere Abflutungszeit und schnellere Aufwachreaktion erreicht werden können. Zur Aufrechterhaltung einer allgemeinen Anästhesie sind Konzentrationen von 0,5% bis 3% erforderlich. Katoh et al. beschrieb eine Sevoflurankonzentration von 0,6% im Durchschnitt als Schwellenwert für den Bewusstseinsverlust (Katoh and Ikeda 1998). Eine aktuelle Studie von Farhan et al. zeigt, dass der intraoperative Einsatz hoher Dosen volatiler Anästhetika mit einem verringerten Auftreten respiratorischer Komplikationen verbunden ist (Farhan et al. 2016).

Hypothesen

Medikamentöse Vergleichsstudien sind essentiell zur Verbesserung des Anästhesieregimes im klinischen Alltag. Die Sicherung der oberen Atemwege ist entscheidend für die Sicherheit jedes Patienten während einer Allgemeinanästhesie bei bestehender Spontanatmung. Die in dieser Studie erhobenen Daten können dazu beitragen, unser Verständnis im Bezug auf die obere Atemwegsobstruktion im Aufwachraum zu verbessern.

Wir vermuten, dass der Verschlussdruck des oberen Atemwegs (P_{CLOSE}), mit steigender Anästhesietiefe abnimmt. Im Umkehrschluss ist der obere Atemweg bei einer geringeren Anästhesietiefe stabiler als bei hohen Dosierungen.

Basierend auf präklinischen Daten wird die Hypothese aufgestellt, dass Patienten unter Sevofluran-Anästhesie im Vergleich zu Propofol-Anästhesie bei vergleichbarer Anästhesietiefe einen stabileren Atemweg und damit niedrigere (negativere) P_{CLOSE} Messwerte aufweisen.

Methoden

Es handelt sich um eine einfach randomisierte Blindstudie mit einem doppelt gekreuztem Aufbau (cross-over design). Durch den doppelt gekreuzten Aufbau, bei dem jeder Proband Propofol und Sevofluran in unterschiedlichen Dosen erhielt, konnte die Anzahl der Probanden in der Studie minimiert und die Vergleichbarkeit maximiert werden. Aus diesem Grund können belastbare Schlussfolgerungen aus den analysierten Daten erhoben werden.

Die Freiwilligen wurden vor Versuchsbeginn nicht über die Reihenfolge der Anästhetika informiert. Auch das Untersucher-Team erfuhr die Reihenfolge erst wenige Minuten vor der Applikation.

Die Versuche wurden durch die zuständigen Ethikkommission genehmigt. Das Partners Human Research Committee genehmigte die Experimente unter der Protokollnummer: 2011P002472.

Versuchspersonen und Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch eine Informations-E-Mail mit kurzer Erläuterung der Studie, welche an alle Mitarbeiter des Krankenhausträgers versandt wurde. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden erarbeitet:

Einschlusskriterien:

- Gesunde Freiwillige (American Society of Anesthesiologists I; ASA I)
- Alter zwischen 18 und 45 Jahren.
- Body Mass Index (BMI) von 18,5 bis 28 kg / m²

Ausschlusskriterien:

- Eine oder mehrere Narkose-assoziierte Nebenwirkung in der Vorgeschichte
- Eine oder mehrere signifikante Erkrankung (wie z.B.: Herzerkrankungen einschließlich unbehandelter Bluthochdruck, klinisch signifikante Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen oder Lungenerkrankungen, Myasthenia gravis oder eine andere Muskel-/ Nervenerkrankung)

- Behandlungsbedürftige Angststörung
- Die zeitgleiche Einnahme von Medikamenten mit bekannten Wirkungen auf den Schlaf oder die Atemmuskulatur (z.B.: orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Theophyllin, Acetazolamid, Östrogen, Aufputzmittel oder Beruhigungsmittel, Thyroxin oder Antikonvulsiva)
- Personen mit einer Vorgeschichte von Allergien oder Nebenwirkungen zu Lidocain, Propofol oder Sevofluran
- Schwangerschaft
- Verdacht auf obstruktive Schlaf-Apnoe (OSA) oder andere Schlafstörungen (z.B.: beobachtete Apnoephasen, Keuchen während des Schlafes)
- Vorbekannter Drogen-oder Alkoholmissbrauch
- Akute intermittierende Porphyrie

Mit allen potentiellen Probanden wurde telefonisch ein zuvor standardisierter Fragebogen durchgesprochen (siehe Anhang). Es wurde sorgfältig auf die Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien geachtet. Bei positivem Ergebnis der Befragung wurde den Freiwilligen eine Kopie der Einwilligungserklärung (siehe Anhang) per E-Mail zugesandt. Bei weiterhin bestehendem Interesse vereinbarten wir einen Voruntersuchungstermin. Dieser Termin durfte frühestens 24 Stunden nach Ablauf des Telefongespräches stattfinden, um den Freiwilligen die Möglichkeit zu geben, Bedenken zu äußern und ihre Teilnahme zu überdenken. Alle Versuchspersonen wurden nach Durchführung der Versuche gebeten, zwei weitere Fragebögen zu beantworten, um das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms auszuschließen (Epworth sleepiness scale (Johns 1991) sowie der perioperative sleep apnea prediction (P-SAP)(Ramachandran et al. 2010)).

Voruntersuchung

Die medizinische Voruntersuchung erfüllte verschiedene Zwecke.

Alle Ein- und mögliche Ausschlusskriterien wurden erneut überprüft. Außerdem stellten wir sicher, dass alle Freiwilligen ihre Rolle im Versuchsaufbau inklusive der Risiken, welche im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Studie bestanden, überblickten und akzeptierten.

Jede Voruntersuchung hatte einen standardisierten Ablauf, der im unteren Teil der Arbeit ausführlich beschrieben wird. Zusätzlich führten wir mit jedem Freiwilligen ein Gespräch, in dem dieser Fragen und Bedenken äussern konnten. Die Probanden konnten ausserdem an diesem Termin bereits das Team, die Untersuchungsräume sowie das gesamte Equipment kennenlernen. Die Interessenten wurden während der gesamten Voruntersuchung ausdrücklich ermutigt Fragen zu äussern.

Jede Voruntersuchung folgte folgendem Schema:

- Eine gründliches Verständnis des Vorgehens am Versuchstag wurde sichergestellt. Die gesamte Ausrüstung wurde erklärt und, falls gewünscht, vorgeführt. Dies geschah, um den Freiwilligen am Untersuchungstag ein vertrautes Gefühl zu vermitteln und die Aufregung zu reduzieren.
- Nach Beantwortung aller verbliebenen Fragen wurde einem der beteiligten Ärzte die Einwilligungserklärung zugeleitet.
- Es wurde eine Blutprobe genommen, mit der im hausinternen Labor folgende Standardtests durchgeführt wurden: ein kleines Blutbild, Blutzuckerspiegel, Leberfunktionstests, Harnstoffkonzentration sowie Kreatinin-Werte.
- Ein 12-Kanal-EKG wurde durchgeführt.
- Es wurde eine präoperative Standard-Anästhesie-Evaluierung durch einen Facharzt durchgeführt.
- Die Versuchspersonen wurden gebeten, uns über die Einnahme von Medikamenten zu informieren. Jedem Freiwilligen wurde ausdrücklich empfohlen, nicht von ihrer gewohnten Einnahme abzuweichen.
- Alle Versuchsperson wurden gebeten, am Vorabend des Versuchstages keine Nahrung und/oder Flüssigkeiten nach 24 Uhr zu sich zu nehmen.

Wäre eine Prüfung nicht zufriedenstellend verlaufen oder hätten sich pathologische Ergebnisse gezeigt, wären die Freiwilligen über das Ergebnis informiert und von der Studie mit einer Aufwandsentschädigung (\$ 50) ausgeschlossen worden.

Versuchstag

Im Folgenden wird das Protokoll eines Versuchstages beschrieben. Alle Analysen wurden nach Abschluss des Versuchstages durchgeführt. Der Versuchsaufbau und entsprechende Messungen werden in diesem Abschnitt nur kurz beschrieben und beziehen sich auf eine detailliertere Beschreibung auf den kommenden Seiten (S. 29 ff). Der folgende Abschnitt dient der zeitlichen Orientierung und Abstimmung der einzelnen Messungen im Gesamtaufbau.

Alle Versuchspersonen wurden gebeten, sich am jeweiligen Versuchstag um 6.00 Uhr morgens auf der Station zu melden. Es wurde gefragt ob innerhalb der letzten 6 Stunden Nahrung oder Flüssigkeiten konsumiert wurden. Bei positiver Antwort wäre ein neuer Versuchstermin vereinbart worden. Alle Frauen wurden nach einer möglichen Schwangerschaft befragt. Zusätzlich wurden sie aufgefordert, eine Urinprobe zur Verfügung zu stellen. Diese wurde auf erhöhte Konzentrationen von humanem Choriongonadotropin getestet.

Am Vortag sowie vor Eintreffen der Versuchsperson wurde eine ausführliche Überprüfung der Ausrüstung durchgeführt.

Es wurde eine Venenverweilkanüle zur Injektion von Propofol gelegt und mit 0,9% Kochsalzlösung gespült. Anschließend wurden folgende Schritte durchgeführt:

- Oberflächenelektroden wurden an der Stirn angebracht und mit einem Bispektral index Monitor (BIS-Monitor) verbunden (Bispectral Index, Seite 32).
- Ein Nasenloch und die Rückseite des Mundraumes wurden mit 0.5-1ml eines 4 % Lidocain-Sprays betäubt. Nach entsprechender Einwirkzeit wurde ein drucksensibler Katheter zur Messung des Epiglottis Drucks (P_{EPI}) durch das betäubte Nasenloch eingeführt (Druckmessungen, Seite 32).
- Im submandibulären Bereich wurde eine kleine Menge Lidocain subkutan injiziert. Es wurden zwei Drähte, zur bipolaren intramuskulären elektromyographie Ableitung, in den Musculus Genioglossus vorgeschoben (Musculus Genioglossus Elektromyographie, Seite 34).

- Eine Nasenmaske wurde platziert und mit einer entsprechenden Halterung fixiert. Die Maske diente verschiedenen Messungen, einschließlich der Atemfrequenz, Volumina, Maskendruck und vielen darauf berechneten Werten. Ein luftdichter Verschluss war von elementarer Bedeutung.
- Zwei Oberflächenelektroden wurden auf den rechten Unterarm geklebt, um eine elektrische Stimulation zu ermöglichen (Bestimmung der Anästhesietiefe, Seite 31)
- Eine Pulsoximeter-Sonde wurde zur Überwachung der Sauerstoffsättigung an einem Finger der Versuchsperson angebracht. Eine Blutdruckmanschette wurde am linken Arm angebracht.
- Eine Temperatursonde wurde in die Achselhöhle der Versuchsperson positioniert und angeklebt.

Nachdem die beschriebene Ausrüstung an der Versuchsperson sicher fixiert und die Aufnahme gestartet wurde, forderten wir die Versuchsperson auf, mit der Zunge einen maximalen Druck auf die Schneidezähne auszuüben. Dies führte zu einem starken EMG Ausschlag, anhand dessen die analoge Signalverstärkung angepasst werden konnte.

Die Versuchsperson wurde im Verlauf mehrfach gebeten, zu schlucken und die Zunge gegen das Palatinum und die Zähne zu drücken. Dadurch konnte ein maximaler Ausschlag erreicht werden der bei der Analyse des EMG Signals, wenn immer möglich, als Referenzwert diente. War dies nicht möglich oder mussten die Elektroden zu einem späteren Zeitpunkt ersetzt werden, wurde der maximale Ausschlag im Rahmen eines physiologischen Schluckaktes als Referenz gewählt. Dies ermöglichte einen zuverlässigsten Vergleich zwischen den verschiedenen Versuchspersonen. Jeder aufgezeichnete Ausschlag wurde nicht als Spannung, sondern im Anschluss als Anteil des persönlichen maximalen Wertes eingeordnet (zwischen 0 % und 100 %).

- Eine bequeme Liegeposition ohne Druckstellen wurde gewährleistet. Die Lichter im Raum wurden gedimmt und entspannende Musik wurde leise abgespielt. Die Versuchsperson wurde gebeten, die Augen zu schließen und sich zu entspannen. Nach einer Anpassungsfrist von 5 Minuten wurden die ersten Atemmessungen durchgeführt. Dies geschah ohne einen Hinweis oder eine merkbliche Veränderung für die Versuchsperson, um eine Einflussnahme

zu verhindern. Die genauen Messungen werden später detailliert beschrieben (Atemmessungen, Seite 35)

Nach Beendigung aller erforderlichen Messungen an der wachen Versuchsperson wurde ein bis dato verschlossener Umschlag mit den Namen des ersten Anästhetikums geöffnet. Die Umschläge wurden block-randomisiert. Jeder Block setzte sich aus vier Umschlägen zusammen mit jeweils zwei Umschlägen für "Sevoflurane" und zwei für "Propofol". Der Versuchsperson wurde mitgeteilt, dass nun eines der Anästhetika verabreicht werden würde und, dass dies einen seltsamen Geschmack oder ein leichtes brennen am Arm hervorrufen könne.

Die Versuchspersonen erhielten entweder Propofol oder Sevofluran. Propofol wurde mithilfe eines Target Controlled Infusion System (TCI) verabreicht. Sevofluran wurde vaporisiert und der Atemluft beigemischt.

Beide Anästhetika wurden mit einer definierten Anfangsdosis verabreicht, siehe Abbildung 4. Für Sevofluran wurde eine end-expiratorische Konzentration von 1,5 vol% verwendet, während für Propofol eine Serumkonzentration von 3,7 µg / ml ausgewählt wurde (Engbers et al. 2010) siehe Seite 29. Der Mund der Versuchsperson wurde nach Verlust des Bewusstseins mit einer durchsichtigen hautschonenden Klebefolie (Tegaderm, 3M, St. Paul, MN, USA) verschlossen, um eine genaue Messung der Atemdynamik durch die Nasenmaske zu gewährleisten.

Nach Erreichen einer stabilen Anfangsdosis wurde diese für 30 Minuten konstant verabreicht, bevor erste Messungen vorgenommen wurden. Während dieser Zeit kontrollierten wir die Atmung sorgfältig. Bei Luftverwirbelungen oder Flusslimitierungen wurde der Druck im System erhöht. Die Erhöhung des end-expiratorischen Druckes während dieser "continuous positive airway pressure" (CPAP) Beatmung wurde fortgesetzt, bis eine sichere stabile Atmung wieder hergestellt war.

Nach Ablauf der dreißigminütigen Stabilisierungsphase wurde der end-expiratorische Druck auf atmosphärisches Niveau zur Messung der Spontanatmung kurzzeitig gesenkt. Diese Senkung wurde für mindestens 10 Atemzyklen fortgesetzt, um eine spätere Analyse der Atmung bei atmosphärischem Druck zu erlauben. Der end-expiratorische Druck wurde erneut erhöht und eine Stabilisierung der Atmung wurde

zugelassen, bevor in rascher Folge der Druck erneut gesenkt und eine erfolgreiche Inspiration mithilfe des Okklusionsventils vollständig verhindert wurde, siehe Seite 35. Dies hatte den Versuch einer evozierten Inspiration zur Folge, wodurch der Unterdruck, welcher vom Epiglottis Drucksensor registriert wurde, an Stärke zunahm. Hierdurch kam es meist zu einem Kollaps des oberen Atemwegs.

Wurde dies für sicher erachtet, so wurden vier bis acht versuchte Inspiration mit kollabiertem oberem Atemweg provoziert, bevor das Okklusionsventil wieder geöffnet und eine erfolgreiche Inspiration zugelassen und sichergestellt wurde. Nach einer 2-5 minütigen Erholungsphase wurde das Okklusionsmanöver wiederholt.

Im Anschluss wurde ein Verfahren zur Bestimmung und Regulation der Anästhesietiefe durchgeführt. Hierfür verwendeten wir einen elektrischen Stimulus, siehe Seite 31. Anhand des Reaktionsausmaßes auf den Schmerzreiz wurde eine zweite Dosis des ersten Anästhetikums verabreicht. Nach Erreichen eines stabilen Zustands über 30 Minuten wurde das oben beschriebene Protokoll mit erneuter Bestimmung der Anästhesietiefe wiederholt. Dieser Kreislauf wurde durchgeführt, bis die Versuchsperson sowohl eine positive, als auch eine negative Reaktion auf den tetanischen Reiz zeigte. An diesem Punkt erfolgte der fließende Übergang zur Verabreichung des zweiten Anästhetikums. Während des Überganges erlangte die Versuchsperson nicht das Bewusstsein. Es wurde das Zeitintervall zwischen der letzten Gabe des ersten Anästhetikums und der ersten Messung unter Einfluss des zweiten Anästhetikums bestimmt.

Nachdem eine stabile Narkose durch das zweite Anästhetikum mit der gewünschten Dosis erreicht und der Effekt des ersten Anästhetikums als nicht mehr relevant erachtet wurde, wiederholten wir das bereits beschriebene Vorgehen, bis alle gewünschten Anästhesietiefen und Anästhetika getestet worden waren. Im Anschluss wurde die Gabe des zweiten Anästhetikums eingestellt und die Aufwachphase eingeleitet. Die Versuchsperson wurde durch einen Anästhesisten überwacht, bis sie einen Richmond Agitation Sedation Score (RASS) von -1 vorweisen konnte (Ely et al. 2003). Zuletzt entfernten wir alle Elektroden und Messgeräte. Die Versuchsperson wurde nach Erreichen eines RASS von 0 zur Überwachung auf eine Station verlegt, von der sie nach ein bis vier Stunden in die Obhut eines Verwandten oder persönlichen Freundes

übergeben werden konnte. Am folgenden Tag wurde telefonisch das Wohlbefinden der Versuchsperson erfragt. Nach Beendigung des Versuchs erhielt jede Versuchsperson eine Aufwandsentschädigung von siebenhundertfünfzig Dollar.

Versuchsaufbau

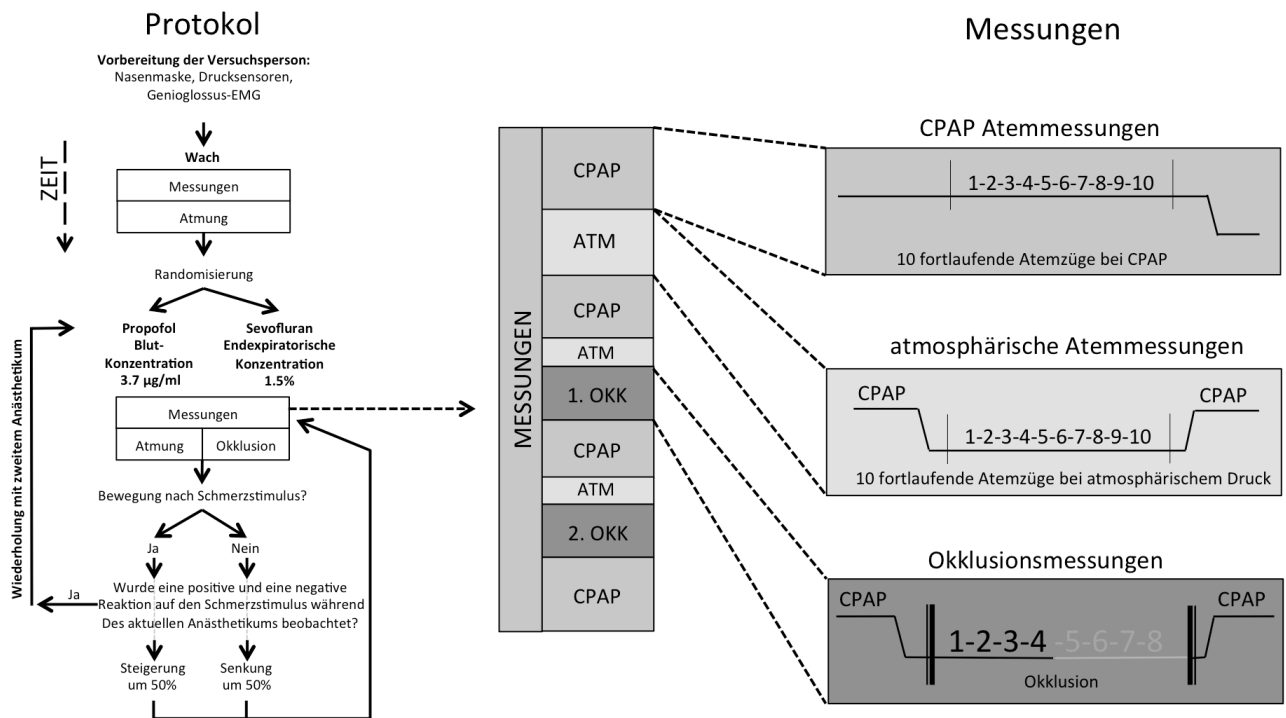


Abbildung 4. Eine systematische Zeichnung des Versuchsaufbaues. Im linksseitigen Drittel ist ein Flussdiagramm dargestellt, welches den Ablauf des Titrierens der Anästhetietiefe verdeutlicht und die Datenakquise im Gesamtkontext darstellt. Im mittleren Drittel werden die Atmungsbedingungen für die verschiedenen Messungen abgebildet. Im rechten Drittel der Abbildung werden die einzelnen zur Analyse vorgesehenen Atemzüge aufgezeigt. CPAP = continuous positive airway pressure; ATM = atmosphärischer Druck; OKK = Okklusionsmessungen.

Sicherheit der Versuchspersonen

Die Sicherheit der Versuchspersonen war zu jederzeit höchste Priorität aller beteiligten Personen. Die Gabe aller Medikamente stand unter der Verantwortung eines erfahrenen Anästhesisten, dessen Aufgabe die Überwachung und Sicherstellung des Wohlbefindens der Versuchsperson war. Der erfahrene Facharzt war nicht an der

Datensammlung oder an Messungen zu Versuchszwecken beteiligt. Er konnte den Versuchsablauf jederzeit unterbrechen oder vollständig beenden, falls er durch die Fortsetzung des Protokolls eine Gefahr für das Wohlbefinden des Freiwilligen befürchtete.

Die Untersuchungsräume waren speziell für die Gabe von Anästhetika ausgestattet und erfüllten sowohl die allgemeinen, als auch die internen Anforderungen des Massachusetts General Hospitals. Es wurde ein Standard-Anästhesiegerät verwendet. Die Vitalfunktionen, Standard-Überwachungsmessungen und Verabreichung aller Arzneimittel wurden auf einem elektronischen Anästhesieprotokoll registriert. Zwei Anästhesietechniker stellten vor jedem Versuchstag die volle Funktionsfähigkeit aller Geräte fest. Eine Apotheke zur Ausstattung der Operationssäle bestückte und überprüfte vor jedem Versuchstag alle potentiell benötigten Medikamente.

Anästhetika Gabe

Die Versuchspersonen erhielten Propofol und Sevofluran in randomisierter Reihenfolge. Beide Medikamente führen bei entsprechender Dosierung zu Bewusstseinszuständen zwischen leichter Sedierung und tiefer Vollnarkose. Die Medikamente Sevofluran und Propofol wurden in der Einleitung ausführlich beschrieben, siehe Seite 17. Der folgende Abschnitt befasst sich mit der in diesem Versuch verwendeten Form der Verabreichung und Dosierung beider Anästhetika.

Propofol

Propofol wurde mit einem Target Controlled Infusion System (TIVA Agilia Injectomat, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland) intravenös verabreicht.

Dieses System erforderte die Eingabe der gewünschten Plasma- oder Blut-Konzentration sowie einiger Patientendaten, wie z.B. das Körpergewicht und das Alter. Im Anschluss wurden die benötigten Infusionsraten mit dem Ziel, die gewünschte Propofolkonzentration auch bei längerer Infusionszeit konstant zu halten, anhand verschiedener Infusionsalgorithmen berechnet. Es oblag jedoch weiterhin dem Anästhesisten, die tatsächliche Anästhesietiefe zu überwachen und die vorgegebene Konzentration gegebenenfalls anzupassen (Glass et al. 1997).

Verschiedene Algorithmen zur Applikation einer „target-controlled“ Propofolinfusion wurden seit den achtziger Jahren untersucht, wobei sich das von uns angewandte Marsh Model als klinisch zuverlässig herausgestellt hat (Alvis et al. 1985; Schüttler et al. 1988; Ausems et al. 1988; Tackley et al. 1989; Marsh et al. 1990; Chaudhri et al. 1992; Coetzee et al. 1995; Struys et al. 2000; Barakat et al. 2007).

Änderungen der primär eingestellten Konzentration durch den Anästhesisten führen kurzzeitig zu einer starken Zu-/Abnahme der Infusionsrate, wodurch die gewünschte Konzentration schneller erreicht wird. Zum Zeitpunkt der Studie war das TIVA System noch nicht durch die Food and Drug Administration zugelassen, während es in Europa bereits im Handel erworben werden konnte. Der Propofol-Administrations-Algorithmus wurde schon bei mehr als einer Millionen Patienten verwendet.

Sevofluran

Sevofluran wurde vaporisiert und der Atemluft beigemischt.

Das Hypnotikum kann von Krankenhäusern in hyperbarem, flüssigem Zustand erworben werden. Zur Verabreichung wird es in einen Verdampfer (Vaporizer) eingefüllt, welcher die Energie der Umgebungsluft (bei Raumtemperatur) nutzt, um das flüssige Sevofluran in den physikalischen Zustand eines Gases zu überführen. Im alltäglichen Gebrauch ist es nicht erforderlich, über einen längeren Zeitraum große Mengen an Sevofluran zu verdampfen. Der Vaporizer muss nur wenige Liter Luft anreichern, welche dann zwischen dem Patienten und der Anästhesiemaschine zirkulieren. Hierbei gehen nur minimale Mengen verloren, sodass die Tankfüllung eines Verdampfer für mehrere Operationen ausreicht.

Der hier gewählte Versuchsaufbau erforderte die Bereitstellung von ca. 30 Liter mit Sevofluran angereicherter Luft pro Minute zur Sicherstellung einer ausreichenden Konzentration von Sevofluran in der Atemluft. Bei der Expiration ergaben sich Luftdruckspitzen, welche durch die Überdruckventile (PEEP Ventil, S. 35) eliminiert wurden. Dabei traten große Mengen an Sevofluran aus dem Kreislauf aus. Die ausgetretene Luft wurde durch Beutel aufgefangen und mithilfe des Vakuumwandanschlusses abgesaugt. Die unvermeidliche Entfernung von Sevofluran aus dem Kreislauf hatte einen stark erhöhten Sevofluran-Bedarf zur Folge. Für die

Verdampfung dieser Mengen an Sevofluran ist ein handelsüblicher Sevofluran Verdampfer nicht ausgelegt, da durch die Raumtemperatur nicht genügend Energie bereitgestellt wird. Um den Verdampfer dauerhaft auf eine wirksame Betriebstemperatur zu halten, musste zusätzliche Energie zugeführt werden. Zu diesem Zweck wurde eine Heizeinheit, "3M™Bair Hugger™" (Arizant Inc., MN 55344, USA), welche üblicherweise verwendet wird, um ein Absinken der Körpertemperatur des Patienten zu verhindern, angeschlossen. Diese Heizeinheit lieferte ausreichend Energie, um dem Sevofluran Verdampfer zu ermöglichen, die erforderliche Sevofluran-Konzentration zu erzeugen. Auf Grund des stark erhöhten Bedarfs an Sevofluran in diesem Experiment und der Notwendigkeit einer ununterbrochenen Gabe, waren zwei Verdampfer vorhanden, welche bei Bedarf ausgetauscht werden konnten.

Bestimmung der Anästhesietiefe

In der Literatur wurde zur Unterdrückung der Reaktion auf den angewendeten Schmerzstimulus eine mittlere Propofol-Plasmakonzentration von 3,75 µg/ml beschrieben (Schnider et al. 1999; Struys et al. 2002; Munoz et al. 2006). Die TCI-Pumpe wurde auf eine erste Propofol-Plasmakonzentration von 3,7 µg/ml mit der Genauigkeit einer Dezimalstelle programmiert. Die tatsächliche Konzentration des injizierten Propofols betrug, entsprechend des Industriestandards, 10 mg/ml. Die Injektionsgeschwindigkeit wurde entsprechend des Marsh Models automatisch angepasst (White and Kenny 1990; Marsh et al. 1990; White 2008). Entsprechend der Literatur wurde 1,5 Vol % Sevofluran als gleichwertige end-expiratorische Konzentration betrachtet (Kochi et al. 1991; Baars et al. 2005).

Wir befestigten zwei Elektroden im Abstand von 5 cm am rechten Unterarm des Probanden. Diese dienten der Applikation eines standardisierten wiederholbaren elektrischen Schmerzreizes zur objektiven Einstufung der immobilisierenden Wirkung des verabreichten Anästhetikums. Der elektrische tetanische Stimulus von 50 Hz mit 60 mA wurde für 0,5 s mit einer Rechteckwellenform appliziert. Eine grobe und zielgerichtete Bewegung des Kopfes oder einer Extremität, mit Ausnahme des stimulierten Armes, wurde als positive Antwort gewertet. Um die ED50 des Probanden zu ermitteln, mussten durch Titrierung

je eine Anästhesietiefe gefunden werden, bei der sowohl eine positive, als auch eine negative Antwort auf den Schmerzstimulus sichtbar waren. Nach einer positiven Antwort auf den Stimulus wurde die folgende Anästhetikadosis um 50% erhöht. Bei negativer Antwort reduzierten wir die Dosierung des Anästhetikums um 50%.

Bispectral Index

Unabhängig von dem oben beschriebenen Verfahren zur Bestimmung der Narkosetiefe wurde der Wachheitsgrad durch Auswertung des elektroenzephalographischen (EEG) Signals im Rahmen der Bispektral Index (BIS) Berechnung überwacht.

Im klinischen Alltag wird der BIS zur Überwachung und Einstellung der gewünschten Anästhesietiefe genutzt (Rosow and Manberg 2001; Myles et al. 2004). Es wurde ein aus vier Elektroden bestehender Klebestreifen auf der Stirn der Versuchsperson positioniert. Der BIS-Sensor (Aspect Medical Systems, Natick, MA) erfasste die EEG Signale und berechnete einen Wert zwischen null und einhundert. Dieser Wert wurde automatisch im Minutentakt aufgezeichnet. Er wurde nicht zur Anpassung der Anästhetika Dosis verwendet, sondern diente ausschließlich der Sicherheit der Versuchsperson und der post-hoc Analyse.

Datenspeicherung

Messungen zur Analyse der Atmung und des Verhaltens des oberen Atemweges wurden auf einem Personal Computer in LabChart Pro (V. 7, ADInstruments, Colorado Springs, CO) aufgezeichnet. Die in LabChart aufgezeichneten Daten umfassen elektromyographische Messungen, verschiedene Gaskonzentrationen, Atemmessungen inklusive Volumina und Zeiten sowie Messungen des Druckes in der Maske und des Rachens. Alle Daten wurden zur späteren Auswertung gespeichert.

Druckmessungen

Die Versuchsperson wurde mit einer passgenauen Nasenmaske versorgt (Respironics Inc, Murrysville, PA). Der luftdichte Verschluss war von essentieller Bedeutung, um Luftverluste und damit verbundene Fehlmessungen zu vermeiden.

Der Maskendruck wurde kontinuierlich, unter Zuhilfenahme eines mit der Maske verbundenen druckbeständigen Infusionsschlauches, an einen analogen Drucksensor (Hans Rudolph Inc, Kansas City MO) übertragen.

Der Epiglottisdruck wurde durch einen Druckkatheters (Millar MPC-550, Millar Instruments, Houston, TX), welcher über ein Nasenloch in die hypopharyngeal Raum eingeführt wurde, gemessen. Zur Positionierung wurde ein Nasenloch zuvor mit 0,05% Oxymetazolinhydrochlorid besprüht und mit 4% vernebeltem Lidocain betäubt. Eine entsprechende Einwirkzeit wurde beachtet.

Der Katheter wurde kalibriert und durch einen modifizierten Dreiwegehahn durch eine zweite Öffnung der Nasenmaske und durch das vorbehandelte Nasenloch, unter direkter Sicht, zwei bis drei Zentimeter unterhalb des Zungengrundes platziert, siehe Abbildung 5. Wir fixierten den korrekt platzierten Katheter auf der Nase des Probanden mit Klebeband. Die Nasenmaske wurde mit Kopfbändern befestigt. Zur Kontrolle der korrekten Platzierung wurde die Versuchsperson gebeten zu schlucken. Bei korrekter Platzierung produzierte dies ein charakteristisches Signal.

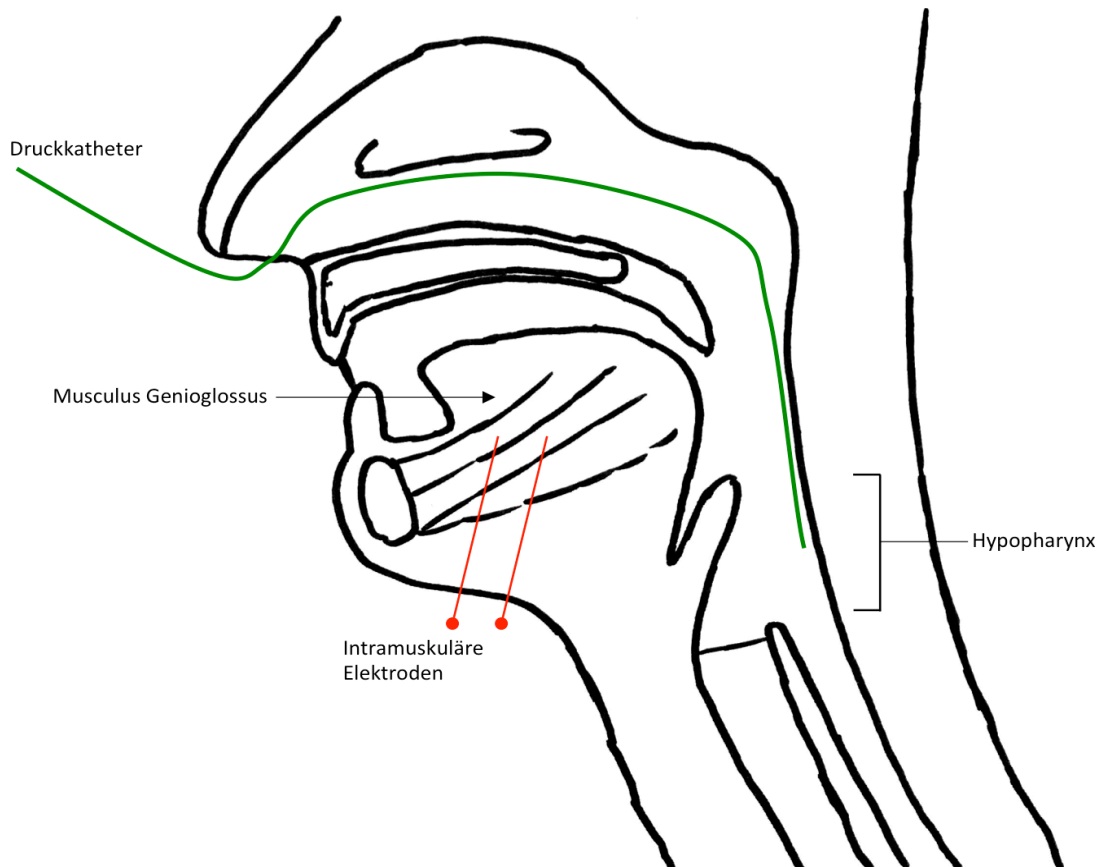


Abbildung 5. Eine schematische Zeichnung des oberen Atemweges. Die Lage des Katheters zur Erfassung des Druckes auf Höhe der Epiglottis ist grün dargestellt. Der Druckkatheter wurde durch eine Nasenöffnung positioniert. Die Lage der intramuskulären elektromyographie Elektroden im Musculus Genioglossus ist rot dargestellt.

Musculus Genioglossus Elektromyographie

Das EMG des Musculus Genioglossus (GG-EMG) wurde durch zwei unipolaren intramuskuläre Elektroden abgeleitet, siehe Abbildung 5. Die Elektroden aus Edelstahl waren mit Teflon beschichtet und besaßen einen Durchmesser von 0,255 mm (Care Fusion, Höchberg, Deutschland). Zwei Nadeln mit je 0,455 mm Durchmesser wurden zwei bis drei Zentimeter dorsal der Mandibula und zwei bis drei Millimeter lateral der Medianlinie eingeführt. Die Nadeln führten die Elektroden, welche 2,5 cm tief durch das submentale Dreieck in den Musculus Genioglossus vorgeschoben wurden. Die Nadeln wurden entfernt und hinterließen die Elektroden im Musculus Genioglossus. Es wurden zwei Klammern, welche zuvor an entsprechende Kabel gelötet worden waren, an den Enden der Elektroden befestigt. Das GG-EMG Rohsignal wurde verstärkt (Serie

1110 AD Instruments, Colorado Springs, CO) und auf 200-1000 Hz gefiltert, mit einer Übergangsbreite von 40 Hz. Zusätzlich wurde die durchschnittliche Bewegung durch Verwendung des positiven Integrals des gefilterten Signals mit einer Zerfallskonstante von 0,1 s berechnet (Moving time average; GG-EMG MTA). Direkt nach Platzierung der Elektroden wurde die Versuchsperson gebeten, die Zunge gegen den Gaumen und die Zähne zudrücken, mehrmals zu schlucken, und forciert einzuatmen. Die damit verbundenen starke Kontraktionen des Musculus Genioglossus wurden als maximale Aktivität definiert, mit der alle weiteren Messungen verglichen wurden (prozent max).

Atemmessungen

Die Atmung wurde kontinuierlich von einem linearen Pneumotachometer (model 3700A; Hans Rudolph Inc, Kansas City, MO) erfasst. Dieser wurde über ein Verbindungsstück mit der Nasenmaske verbunden und war, neben der Maske, der einzige Teil des Systems, der sowohl an der Inspiration, als auch an der Expiration beteiligt war, siehe Abbildungen 6 und 7. Zur Vermeidung weiteren Totraumvolumens wurde proximal des Pneumotachometers eine Gabelung angebracht, welche den Inspirationsarm vom Expirationsarm trennte. Die End-expiratorischen Gas Konzentrationen (CO_2 , O_2 und Sevofluran) wurden sowohl durch die Standard-Anästhesieeinheit zu Sicherheitszwecken registriert, als auch durch einen separatem "Datex" Monitor (Datex anesthesia monitor, DRE, Louisville, KY) zu Analysezwecken.

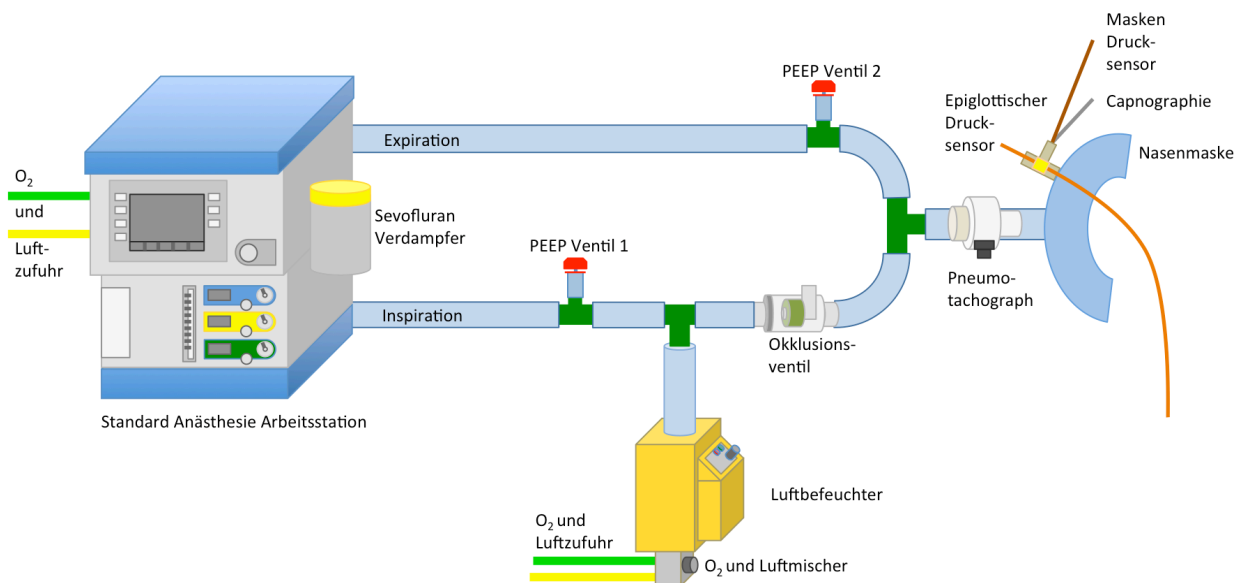
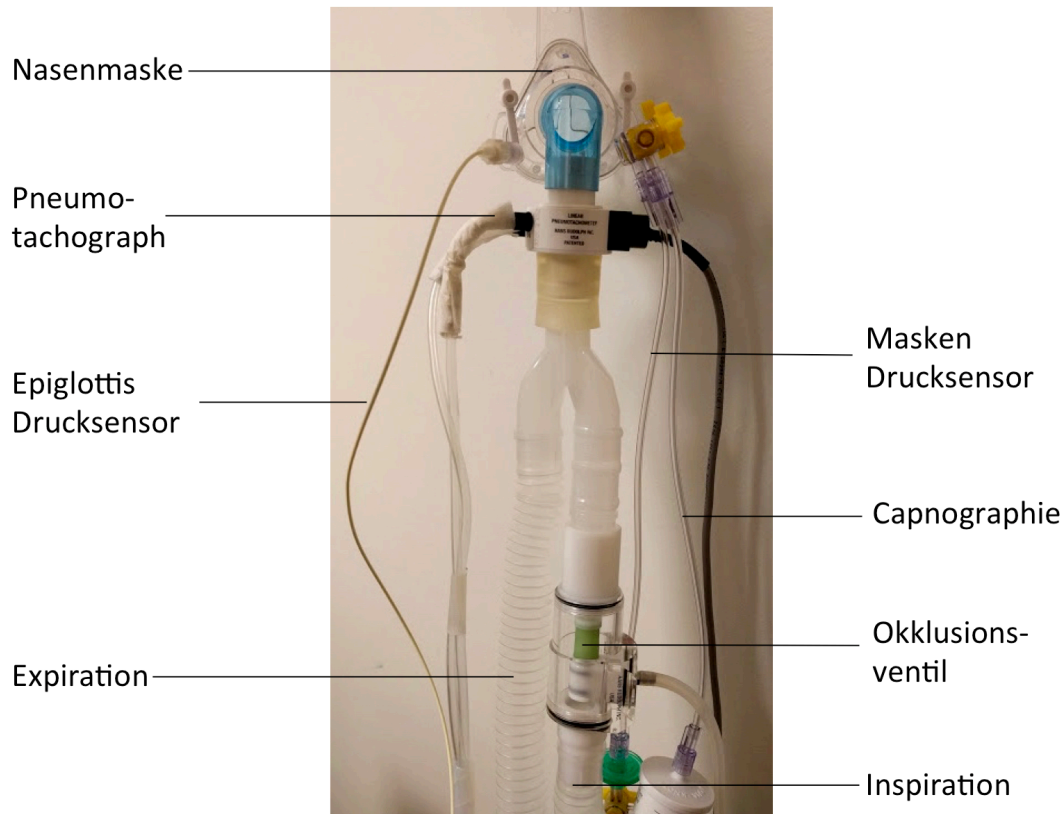


Abbildung 6. Eine schematische Zeichnung des Anästhesiekreislaufs. Ein Luft : Sauerstoff (50:50)-Gemisch wurde an zwei Stellen in den Kreislauf eingespeist. 18 Liter passierten die Standard-Anästhesiearbeitsstation und wurden gegebenenfalls mit Sevofluran, mittels eines Verdampfers angereichert. 12 Liter des Luft-Sauerstoff Gemisches wurden in einen Luftbefeuchter gespeist, bevor sie auf das Gasgemisch aus der Arbeitsstation trafen. Ein Okklusionsventil verband den inspiratorischen Arm des Kreislaufs mit einem Pneumotachographen, welcher einer Nasenmaske vorgeschaltet war. Jeweils ein regulierbares Überdruckventil (positive-end-expiratory-pressure Ventil; PEEP Ventil) wurde sowohl im inspiratorischen, als auch im expiratorischen Arm der Kreislaufs angebracht. Die Nasenmaske besaß Anschlüsse für die Capnographiemessung und die Maskendruck-Weiterleitung sowie für den Epiglottis Drucksensor.

End-Expiratorisches Lungenvolumen

Das end-expiratorische Lungenvolumen wurde durch respiratorische Induktions-Plethysmographie (LifeShirt; VivoMetrics, Ventura, CA) registriert (Wilhelm et al. 2003). Eine an die Versuchsperson angepasste "LifeShirt"-Weste wurde vor Versuchsbeginn kalibriert. Zu diesem Zweck wurde ein "fixed-volume" Protokoll verwendet (Kent et al. 2009), wobei die Versuchsperson mehrfach ein bekanntes Volumen ein- und ausatmen musste. Alle Daten wurden primär extern (LifeShirt200 recorder; VivoMetrics) gespeichert, um im Anschluss am Computer, unter

Zuhilfenahme der mitgelieferten Software (VivoLogic V 3.1 software; VivoMetrics) (Herbstreit et al. 2009), analysiert werden zu können.



***Abbildung 7.** Ein fotografischer Ausschnitt des Anästhesiekreislaufs. Zu sehen ist ein Pneumotachograph, welcher mit einer Nasenmaske verbunden war. Die Nasenmaske besaß Anschlüsse für die Capnographiemessung und die Maskendruck-Weiterleitung sowie für den Epiglottis Drucksensor. Es werden der Luft Zufluss- (Inspiration) und Abfluss- (Expiration) Schlauch abgebildet.*

Analyse der Messungen

Nach Abschluss jedes Versuchstages wurden die in LabChart gesammelten Daten der Atemmessungen analysiert. Alle fehlerhaften Messungen, z.B. durch unbeabsichtigten Lufteinstrom oder gestörte EMG Signale, wurden ausgeschlossen. Es wurden zehn konsekutive In- und Expirationen bei atmosphärischem und erhöhtem (CPAP) Druck in möglichst geringem zeitlichem Abstand ausgewählt. Jeder Atemzug wurde einzeln vermessen. Im Anschluss wurden die Durchschnittswerte einer Zehnerreihe in die weitere Analyse überführt. Es wurden Inspirations- und

Expirationszeiten manuell ausgewählt und vermessen, wodurch sich der "Duty Cycle" berechnen ließ. Der "Duty Cycle" definiert den Anteil der Inspiration am gesamten Atemzug.

$$\text{Duty Cycle} = (T_{\text{Ins}} + T_{\text{Ex}}) / T_{\text{Ins}}$$

Zusätzlich wurden das Atemzugvolumen (Tidal Volumen) sowie die Atemfrequenz gemessen, wodurch das Minutenvolumen berechnet werden konnte. Darüberhinaus wurde die durchschnittliche Inspirationsrate berechnet.

$$\text{Flow Rate} = \text{Tidal Volumen} / T_{\text{Ins}}$$

Die Inspirationsrate wurde zusätzlich zum Zeitpunkt stärkster Inspiration gemessen, um die maximale Inspirationsrate jedes Atemzuges zu erfassen.

Okklusionsmessungen

Der Schließdruck des oberen Atemweges und die Genioglossusaktivität wurden während der Okklusionsmanöver untersucht.

Ein Okklusionsmanöver beinhaltete den plötzlichen Verschluss der Luftzufuhr. Dies resultierte in erfolglosen Inhalationsversuchen, welche zu einem Kollaps des oberen Atemweges führen konnten. Während jedes Okklusionsmanövers wurden vier bis acht Inspirationsversuche angestrebt. Es wurden zwei Okklusionsmanöver pro Dosis eines Anästhetikums analysiert.

Der Schließdruck des oberen Atemweges (P_{CLOSE}) wurde als Maskendruck (P_{MASK}), an dem sich der Epiglottisdruck (P_{EPI}) während der Inspiration weiter senkte, nachdem der Maskendruck bereits ein Minimum erreicht hatte (Eikermann 2007), definiert.

Statistische Analyse

Das primäre Ziel dieser Untersuchung bestand in der Evaluation der Auswirkungen der Anästhesietiefe auf die Kollabilität des oberen Atemweges. Die Unterscheidung der Anästhesietiefe bezieht sich auf eine Dosis unterhalb der mittleren effektiven Dosis (ED50) und auf eine Dosis oberhalb der ED50. Die Kollabilität wurde als Verschlussdruck des oberen Atemweges (P_{CLOSE}) gemessen. Es erfolgte eine

Betrachtung der respiratorische phasische elektromyographische Musculus Genioglossus Aktivität im Zusammenhang mit P_{CLOSE} .

Das sekundäre Ziel dieser Studie bestand in der Erfassung der Auswirkungen von Propofol und Sevofluran auf die Kollabilität des oberen Atemweges, sowie auf die Musculus Genioglossus Aktivität.

Zur Untersuchung des primären Zieles wurde folgende Hypothese aufgestellt: Wir vermuten, dass eine tiefe Anästhesie (tiefer als die mittlere effektive Dosis; $>ED_{50}$) mit einer erhöhten Kollabilität, gemessen als positivere P_{CLOSE} -Werte (primärer Endpunkt), und einer herabgesetzten Musculus Genioglossus Aktivität (sekundärer Endpunkt) assoziiert ist. Die Musculus Genioglossus Aktivität wurde als relativer Wert in Bezug auf die persönliche Maximalaktivität verwendet.

Wir verwendeten ein sog. gemischtes lineares Modell vom heterogen zusammengesetzt symmetrischem Typ (mixed linear model) mit einer Identity link Funktion für normal verteilte Wahrscheinlichkeiten. Als unabhängige Faktoren wurden die Anästhetika (Propofol und Sevofluran), die Anästhesietiefe (über und unterhalb der mittleren Dosis), der applizierte Maskendruck während der Spontanmung (atmosphärisch und CPAP), die Seriennummer des Okklusionsmaneuvers (erstes und zweites) sowie die Nummer der versuchten Inspiration innerhalb eines Okklusionsmaneuvers (1 bis 8) gewertet. Es wurde der Haupteffekt der Anästhesietiefe auf P_{CLOSE} (primärer Endpunkt) und auf die Musculus Genioglossus Aktivität (sekundärer Endpunkt) berechnet.

Die präklinische Studienlage (Eikermann et al. 2008) lässt vermuten, dass der obere Atemweg unter Sevofluran-Anästhesie im Vergleich zu einer gleichwertigen Propofol-Anästhesie eine erhöhte Stabilität aufweist (gemessen an P_{CLOSE}). Um dies zu testen, wurde erneut das gemischte lineare Modell angewandt. Es wurden der Interaktionseffekt des Anästhetikums (Sevofluran und Propofol) und die Tiefe der Anästhesie (ober- und unterhalb der mittleren effektiven Dosis) auf die abhängigen Variablen P_{CLOSE} und Musculus Genioglossus Aktivität getestet.

Alle weiteren Analysen wurden mit explorativer Intention durchgeführt. Es wurde der Haupteffekt des BIS Wertes auf P_{CLOSE} und die Musculus Genioglossus Aktivität

getestet. Des Weiteren wurden explorative Analysen der Spontanatmung durchgeführt. Es wurde der Effekt der Anästhesietiefe und des Anästhetikums auf die Atemfrequenz, das Minutenvolumen, das Atemzugvolumen, die Inspirationsrate, den Duty Cycle und auf die maximale Inspirationsrate analysiert.

Die hier verwendete Power Analyse basiert auf der Studie von Eastwood et al. (Eastwood et al. 2005b). Auf Grundlage dieser Daten hatten wir einen Unterschied im P_{CLOSE} -Wert von 1,6 cmH₂O mit einer Standardabweichung von 1,3 cmH₂O zwischen einer tiefen und einer oberflächlichen Anästhesie erwartet. Mit Hilfe eines paired t-Tests wurde eine erforderliche Versuchsgruppe von acht Freiwilligen mit vollständigem Datensatz berechnet. Dies würde uns ermöglichen, mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 0,8 und einem Alpha-Error von 0,05, einen signifikanten dosisabhängigen Unterschied in den P_{CLOSE} -Werten beim Vergleich zweier Anästhesietiefen zu beobachten. Es wurden 12 Freiwillige rekrutiert, um hochwertige Daten (P_{CLOSE} und Musculus Genioglossus Aktivität) von 8 Versuchspersonen zu erhalten.

Alle Daten in dieser Dissertation werden, soweit nicht anders vermerkt, als Durchschnittswert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde als Signifikanzgrenze verwendet. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 22.0 durchgeführt (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Ergebnisse

Demographische Daten

Es wurden Daten von 12 gesunden Freiwilligen analysiert. Alle Probanden wurden als ASA I eingestuft und waren zum Zeitpunkt der Messungen im Durchschnitt $23,5 \pm 2,9$ Jahre alt. Der durchschnittliche Body Mass Index betrug $24,7 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$. Die Ergebnisse des perioperative-sleep apnea prediction scores zeigten bei keinem Freiwilligen ein erhöhtes Risiko für Schlafapnoe. Eine Versuchsperson äußerte Anzeichen einer verstärkten Schläfrigkeit.

Anästhetikadosen

Die durchschnittliche Konzentration der geringen Dosis an Sevofluran, bei der eine positive Reaktion auf den Schmerzstimulus erfolgte, betrug $1,2 \pm 0,2 \text{ Vol\%}$. Eine negative Reaktion wurde bei durchschnittlich $1,7 \pm 0,4 \text{ Vol\%}$ beobachtet. Dem gegenüber standen $3.1 \pm 0.6 \text{ µg/mL}$ und $4.2 \pm 0.8 \text{ µg/mL}$ unter Propofol Anästhesie.

Primärer Endpunkt: Verschließdruck des oberen Atemweges (P_{CLOSE})

Es wurden 393 Atemzüge von 9 Versuchspersonen während der Okklusionsmanöver analysiert. Drei Versuchspersonen tolerierten die Okklusionsmessungen nicht und konnte aufgrund dessen nicht analysiert werden. Von den verbleibenden 9 Freiwilligen konnten 34 verschiedenen Untersuchungsbedingungen analysiert werden. Lediglich 2 Untersuchungsbedingungen mussten ausgeschlossen werden. Eine niedrige Konzentration unter Propofol Anästhesie musste ausgeschlossen werden, da die Versuchsperson sich während des Okklusionsmaneuvers bewegte. Eine hohe Propofol Konzentration musste Ausgeschlossen werden, da die Versuchsperson nicht in der Lage war selbständig, ohne Esmarch-Handgriff, zuatmen. Der obere Atemweg kollabierte bei 295 Inspirationsversuchen und blieb bei 98 Inspirationsversuchen geöffnet.

Die Anästhetika hatten eine dosisabhängige Wirkung auf den Schließdruck des oberen Atemweges (P_{CLOSE}). Bei tiefer Anästhesie ($>ED50$) wurden signifikant positivere P_{CLOSE} -Werte gemessen, als bei geringeren Dosen ($<ED50$), $-10,75 \pm 4,53$

cmH₂O gegenüber $-11,26 \pm 4,42$ cmH₂O, $p=0,001$; Abbildung 8. Diese Beobachtung blieb in Hinblick auf die Auswahl der Methode zur Bestimmung des Bewusstseinsgrades (BIS/Schmerzstimulus) konstant. Es wurde ein dosisabhängig signifikanter Effekt beobachtet ($p>0,001$); Abbildungen 8 + 9.

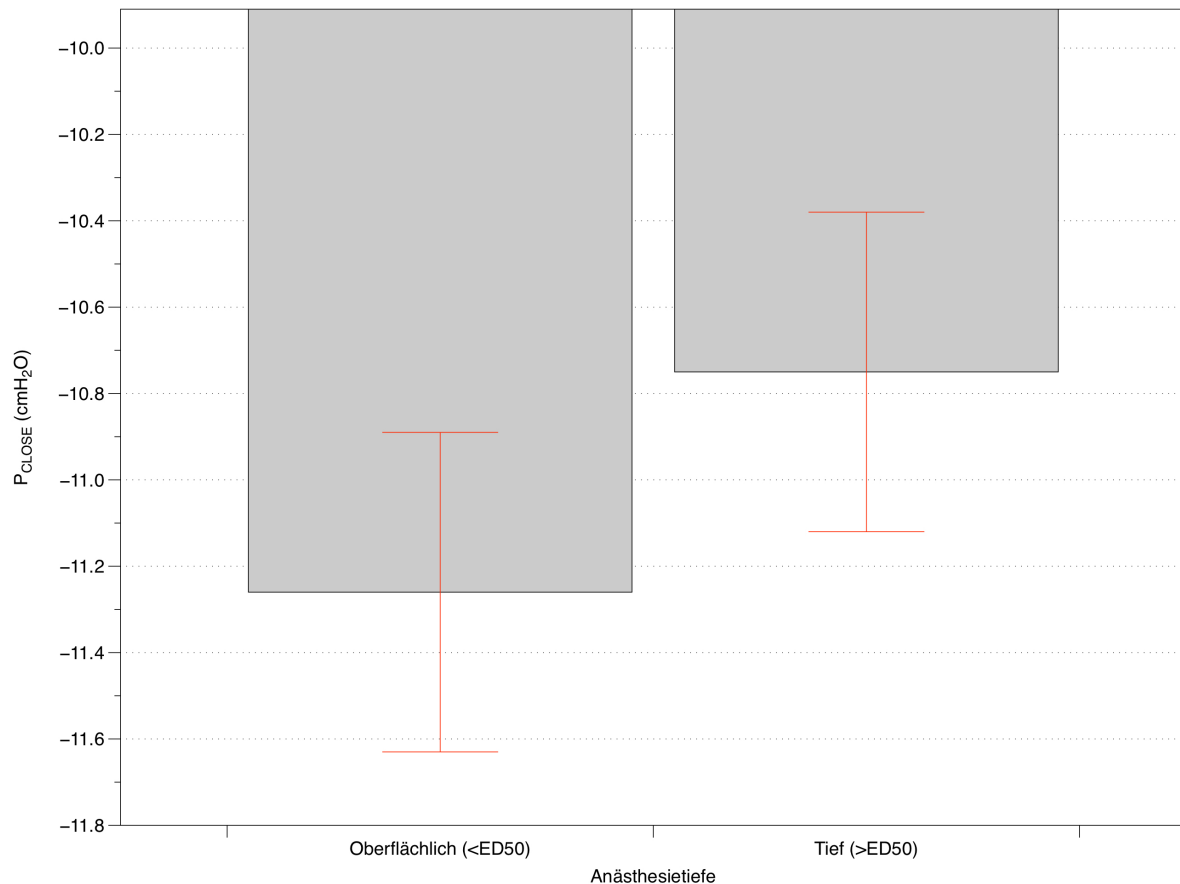


Abbildung 8. Wirkung der Anästhesietiefe auf den "upper airway closing pressure" (P_{CLOSE}). Der Schließdruck des oberen Atemweges war signifikant negativer (entspricht einem stabilerem oberem Atemweg) während einer oberflächlichen Anästhesie (<ED50) als während einer tieferen Anästhesie (>ED50); Durchschnitt \pm SEM.

Beim Vergleichen von Sevofluran und Propofol über beide Anästhesietiefen hinweg ($11,0 \pm 4,8$ cmH₂O gegenüber $-11,0 \pm 4,0$ cmH₂O) wurde kein signifikanter Unterschied in P_{CLOSE} beobachtet, wohingegen der Bewusstseinsgrad einen großen Einfluß auf den Schließdruck des oberen Atemweges zeigte. Ein BIS-Wert von unter 40 führte sowohl unter Sevofluran, als auch unter Propofol Anästhesie zu einem deutlich positiveren

P_{CLOSE} -Wert als BIS-Werte von 40 oder mehr, Abbildungen 10 +11. Unter Sevofluran-Anästhesie, welche einem BIS-Wert von unter 40 entsprach, zeigte sich ein durchschnittlicher Schließdruck von $-10,48 \pm 3,5$ cmH₂O verglichen mit $-11,48 \pm 5,3$ cmH₂O bei BIS-Werten von über 40. Dieser Trend wurde unter Propofol Anästhesie noch deutlicher sichtbar. Hier zeigten sich Schließdrücke des oberen Atemweges von $-9,66 \pm 3,7$ cmH₂O bei einem BIS von ueber 40 im Vergleich zu $-12,41 \pm 3,9$ cmH₂O bei BIS-Werten unter 40; Abbildung 10.

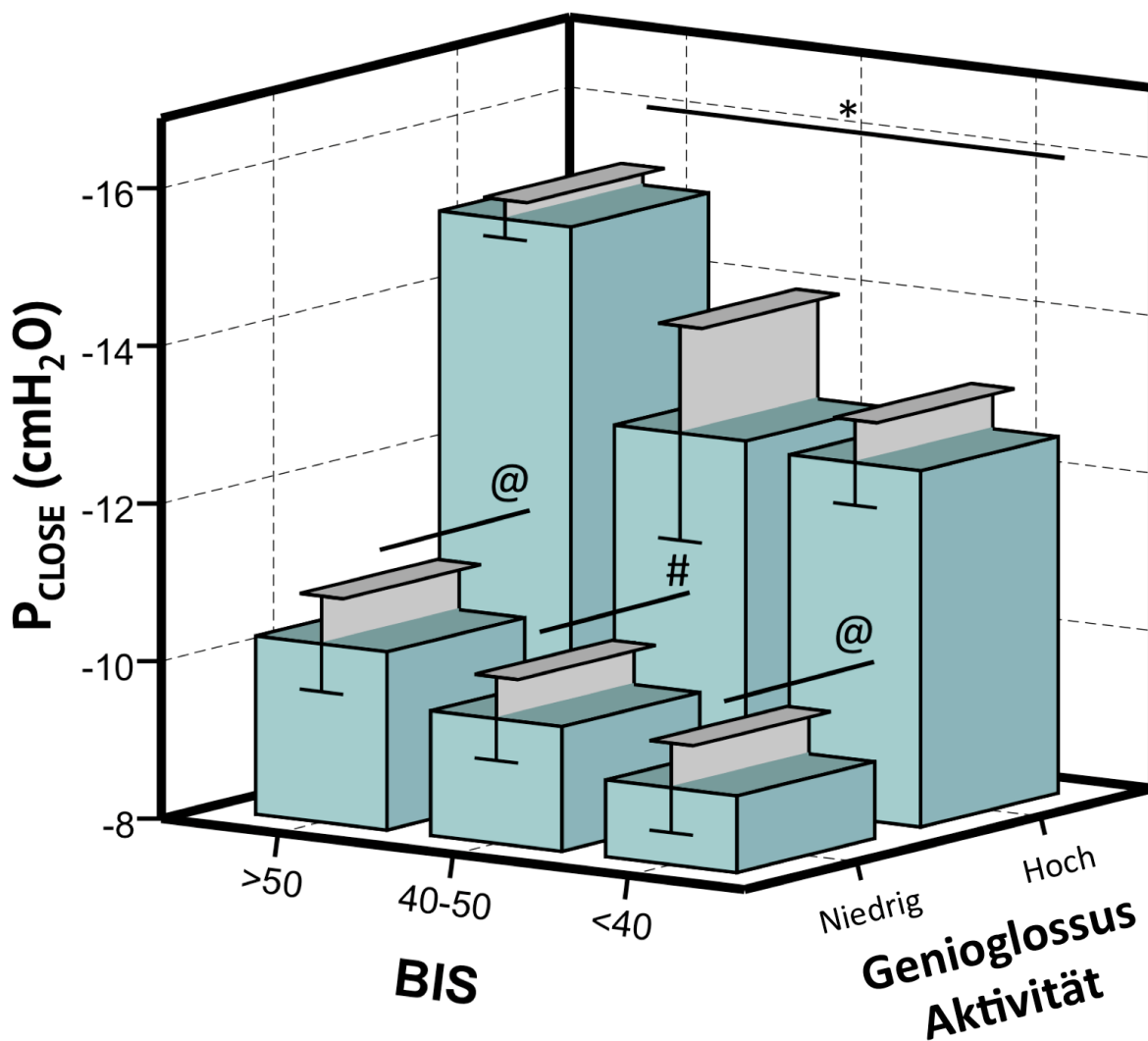


Abbildung 9. Assoziation der Anästhetika-induzierten Bewusstlosigkeit (gemessen als bispectral index; BIS) und des "upper airway closing pressure" (P_{CLOSE}). Mit sinkenden BIS-Werten stieg der P_{CLOSE} an. Während tiefer Bewusstlosigkeit (BIS Werte unter 40) war der

obere Atemweg weniger stabil verglichen mit höheren Wachheitsgraden (BIS Werte größer gleich 40). * $p=0.001$; Innerhalb der verschiedenen BIS-Level war eine hohe Genioglossus Aktivität mit einem stabilerem Atemweg assoziiert. @ $p<0.001$; # $p<0.05$; Durchschnitt \pm SEM.

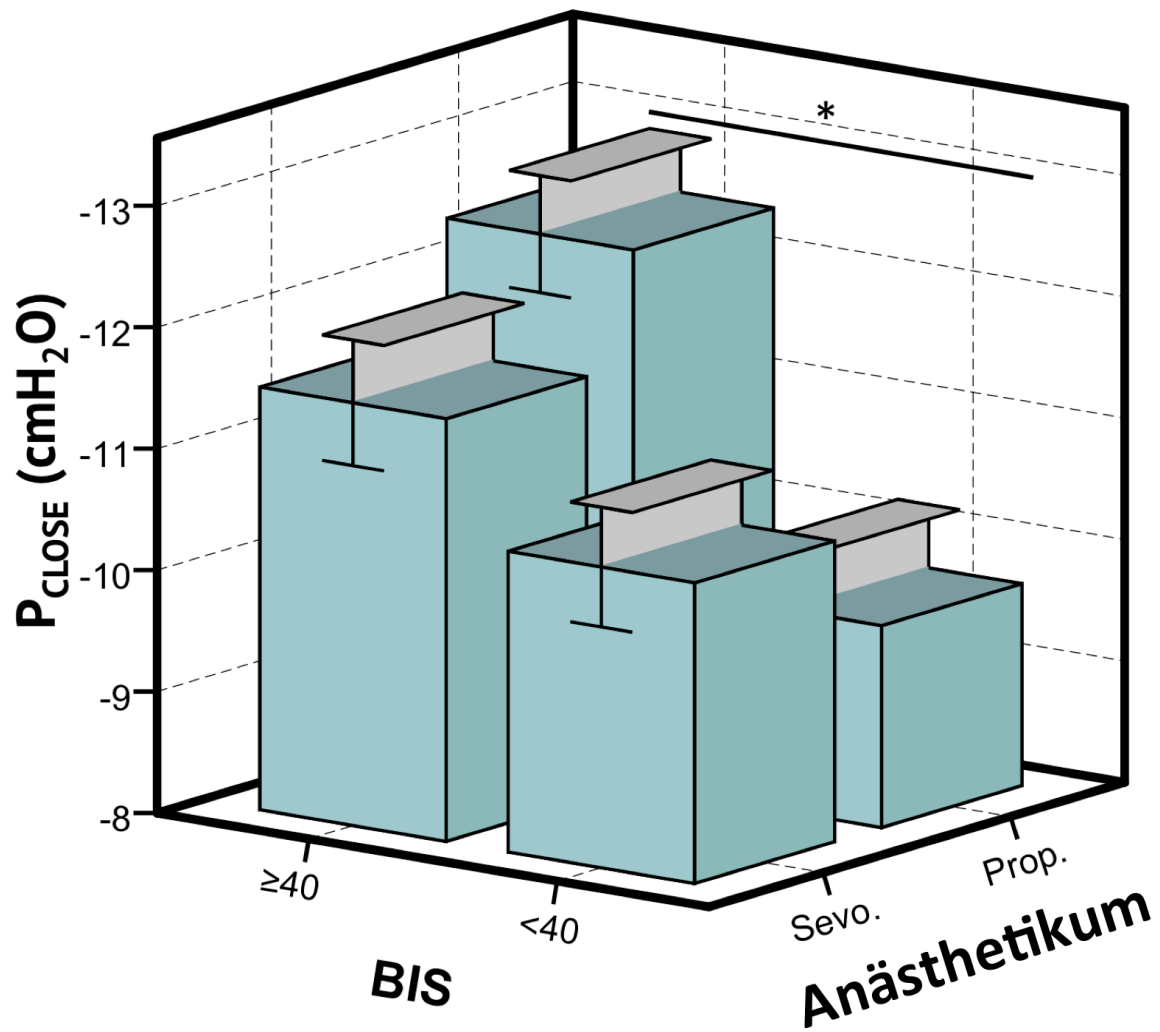


Abbildung 10. Der Effekt von Sevofluran und Propofol-Anästhesie auf verschiedenen Tiefen der Bewusstlosigkeit. Die Stabilität des oberen Atemweges ist sowohl unter Sevofluran- als auch unter Propofol-Anästhesie größer bei BIS-Werten ≥ 40 verglichen mit BIS-Werten < 40 . * $p=0.001$; Durchschnitt \pm SEM.

Sekundärer Endpunkt: Effekt von Anästhesie auf Musculus Genioglossus Aktivität

Die Tiefe der Anästhesie hatte einen signifikanten ($p < 0.01$) Effekt auf die phasische EMG Aktivität des Musculus Genioglossus. Es wurde die durchschnittliche Bewegung durch Verwendung des positiven Integrals des gefilterten Signals mit einer Zerfallskonstante von 0,1 s berechnet. Bei tiefer Anästhesie zeigte sich eine um ein viertel reduzierte Muskelaktivität verglichen mit geringer Anästhesietiefe. Eine flache Anästhesie ($<ED_{50}$) zeigte $32,8 \pm 2,1$ % (Durchschnitt \pm SEM) Genioglossus-Aktivität verglichen mit $26,0 \pm 1,8$ % (Durchschnitt \pm SEM) Genioglossus-Aktivität bei tiefer Anästhesie ($>ED_{50}$). Die tonische Musculus Genioglossus Aktivität reduzierte sich geringfügig von $24,3 \pm 1,8$ % (Durchschnitt \pm SEM) auf $22,3 \pm 2,0$ % (Durchschnitt \pm SEM). Dies entsprach jedoch keiner signifikanten ($p = 0,18$) Veränderung.

Explorative Analysen

Assoziation zwischen Musculus Genioglossus-Aktivität und dem Schließdruck (P_{CLOSE}) des oberen Atemweges.

Während der Analysen der Okklusionsmanöver wurde eine signifikante ($p = 0.003$) Assoziation zwischen einem stabileren oberen Atemweg (negativerer P_{CLOSE} -Wert) und einer gesteigerten phasischen Musculus Genioglossus-Aktivität beobachtet (Abbildung 11).

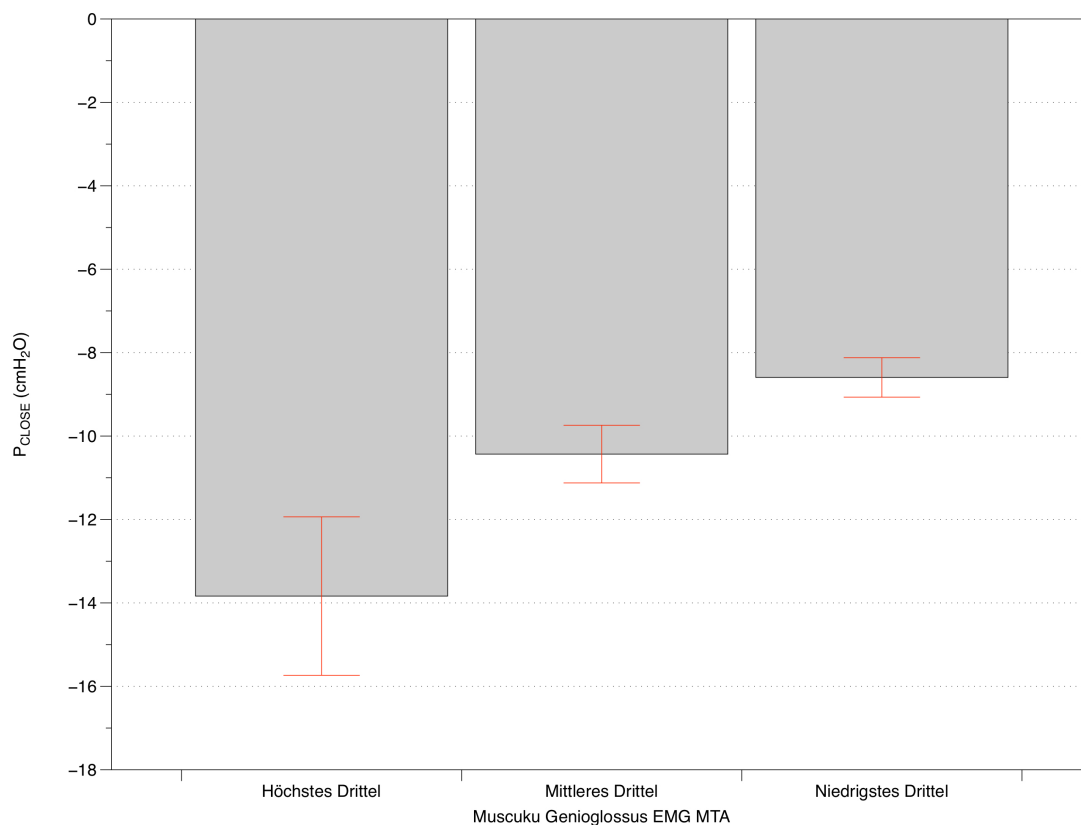


Abbildung 11. Assoziation der Musculus Genioglossus-Aktivität (gemessen als EMG "moving time average"; BIS) und des "upper airway closing pressures" (P_{CLOSE}). Eine hohe Musculus Genioglossus Aktivität (in Prozent verglichen mit dem persönlichem Maximum) ist mit negativeren P_{CLOSE} -Werten assoziiert; Durchschnitt \pm SEM.

Effekt von BIS auf den Schließdruck des oberen Atemweges

Mit sinkendem BIS-Level stieg der Schließdruck des oberen Atemweges. Der obere Atemweg wurde folglich stabiler. Bei tiefer Anästhesie (BIS-Werte unter 40) wurden P_{CLOSE} -Werte von $-10,1 \pm 0,4$ cmH₂O beobachtet. Im Gegensatz dazu waren die P_{CLOSE} -Werte bei einem BIS von mindestens 40 signifikant niedriger ($-11,9 \pm 0,5$ cmH₂O vs. $-11,7 \pm 0,6$ cmH₂O); ($p=0,001$).

Analysen der Spontanatmung

Es wurden 74 Sequenzen mit jeweils 10 Atemzügen bei Spontanatmung von 12 Versuchspersonen analysiert. 12 Sequenzen wurden vor der Anästhetika-Gabe, 32

Sequenzen unter dem Einfluss von Sevofluran und 30 Sequenzen während Propofol Anästhesie aufgezeichnet. Zuzüglich der 12 Sequenzen ohne Einfluss von Anästhetika wurden 35 Messungen bei atmosphärischem Druck durchgeführt. Die übrigen 27 Messungen wurden während der Applikation von CPAP durchgeführt. Bei tiefer Anästhesie (>ED50) wurde die Inspirationsrate im Vergleich zur oberflächlichen Anästhesie von $0,29 \pm 0,07 \text{ L s}^{-1}$ auf $0,23 \pm 0,06 \text{ L s}^{-1}$ deutlich reduziert, siehe Tabelle 1. Ähnlich verhielt es sich mit der maximalen Inspirationsrate, welche sich von $0,41 \pm 0,14 \text{ L s}^{-1}$ auf $0,33 \pm 0,09 \text{ L s}^{-1}$ reduzierte. Beide Unterschiede waren unter atmosphärischem Druck signifikant ($p > 0,01$), wurden jedoch bei der Applikation von CPAP ($3,73 \pm 1,90 \text{ cmH}_2\text{O}$) ausgeglichen. Der benötigte positive Druck (CPAP) zur Eliminierung der inspiratorischen Atemgasströmungsstörungen unterschied sich nicht zwischen tiefer und oberflächlicher Anästhesie ($3,78 \pm 1,80 \text{ cmH}_2\text{O}$ gegenüber $3,67 \pm 2,10 \text{ cmH}_2\text{O}$).

Die Versuchspersonen hatten während der durch Sevofluran induzierten ($18,2 \pm 2,1 \text{ s}^{-1}$) Anästhesie eine signifikant schnellere Atemfrequenz verglichen mit Propofol ($16,3 \pm 2,1 \text{ s}^{-1}$).

		Wach	Sevofluran		Propofol	
			Oberflächlich	Tief	Oberflächlich	Tief
Atemfrequenz (min^{-1})	atm	13.7 ± 3.9	17.8 ± 1.3	18.7 ± 2.2	16.4 ± 2.3	15.9 ± 1.8
	CPAP		17.6 ± 1.9	18.6 ± 3.1	17.1 ± 2.6	15.8 ± 2.0
Minutenventilation (L min^{-1})	atm	7.9 ± 1.7	6.7 ± 1.3	5.6 ± 1.5	7.2 ± 1.7	5.7 ± 1.3
	CPAP		6.8 ± 1.1	7.1 ± 1.7	7.3 ± 1.7	6.7 ± 1.7
Tidalvolumen (L)	atm	0.63 ± 0.25	0.39 ± 0.06	0.30 ± 0.08	0.44 ± 0.11	0.36 ± 0.10
	CPAP		0.39 ± 0.06	0.38 ± 0.09	0.42 ± 0.07	0.43 ± 0.15
Inspirationsrate (L s^{-1})	atm	0.31 ± 0.07	0.27 ± 0.05	0.22 ± 0.06	0.30 ± 0.09	0.24 ± 0.07 *
	CPAP		0.30 ± 0.03	0.32 ± 0.09	0.31 ± 0.04	0.31 ± 0.10
Duty Cycle	atm	0.42 ± 0.03	0.42 ± 0.05	0.43 ± 0.04	0.40 ± 0.03	0.41 ± 0.03
	CPAP		0.38 ± 0.04	0.37 ± 0.03	0.39 ± 0.06	0.37 ± 0.04
Maximale Inspirationsrate (L s^{-1})	atm	0.45 ± 0.10	0.41 ± 0.16	0.33 ± 0.09	0.42 ± 0.13	0.33 ± 0.09 *
	CPAP		0.42 ± 0.06	0.44 ± 0.09	0.42 ± 0.06	0.44 ± 0.16

Tabelle 1. Übersicht der Spontanatmung. atm= atmosphärischer Druck; CPAP= continuous positive airway pressure; Duty Cycle = Inspirations Zeit / Gesamt Zeit; * $p < 0,01$ beim Vergleich von oberflächlicher und tiefer Anästhesie bei atmosphärischem Druck; Alle Werte sind als Durchschnitt \pm Standardabweichung dargestellt.

Das Versuchsprotokoll sah nach Stabilisierung des zweiten Anästhetikums eine konstante Applikationsphase von mindestens 30 Minuten vor, bevor Messungen unternommen werden konnten. Diese Anordnung wurde durchgehend eingehalten. Bei einer post-hoc Analyse der Zeit zwischen der letzten Applikation des ersten Anästhetikums und der ersten Messung unter Einfluss des zweiten Anästhetikums stellte sich heraus, dass diese Zeit mindestens 40 Minuten betrug, wobei der Durchschnitt bei $53,2 \pm 8,6$ min lag. In den Abbildungen 12 und 13 werden exemplarisch Rohdaten dargestellt.

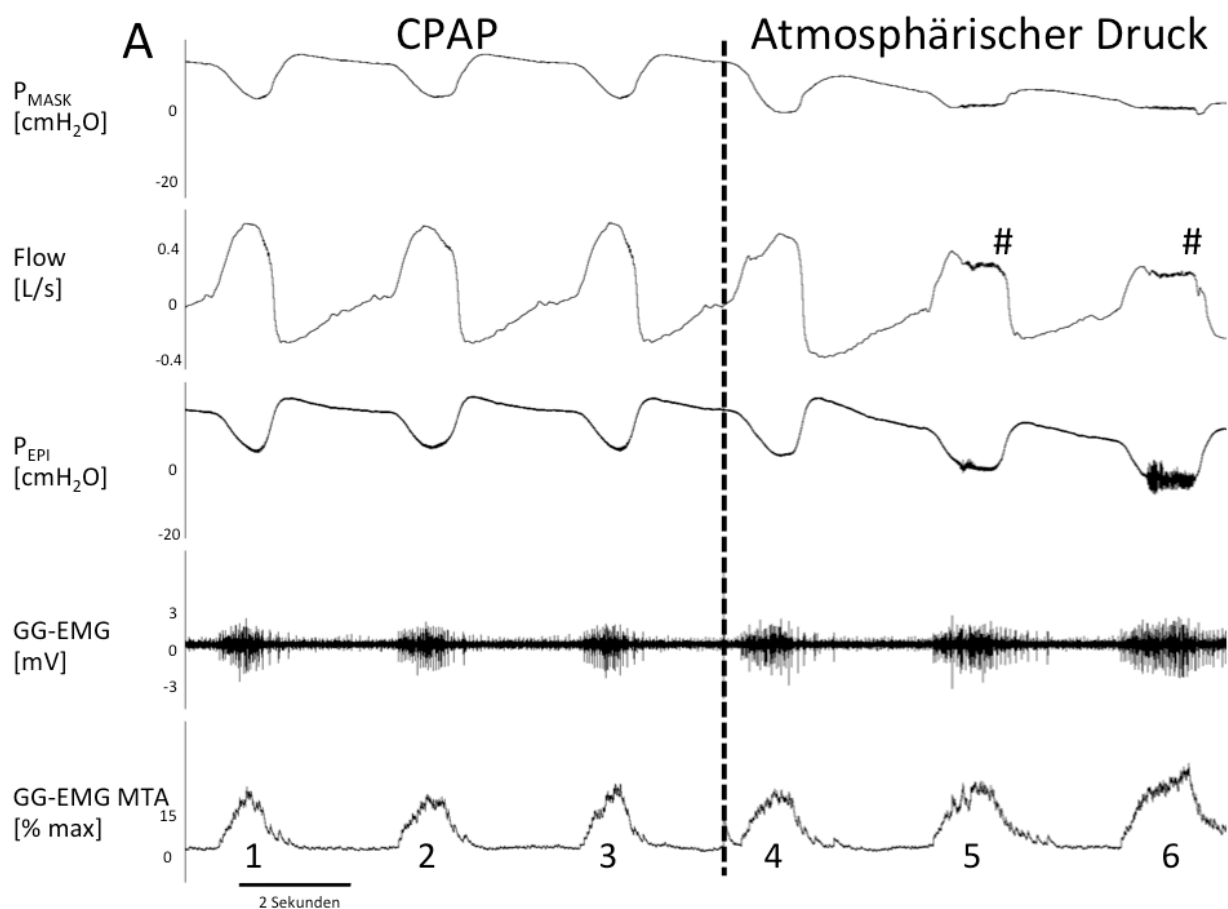


Abbildung 12. Exemplarische Darstellung der Rohdaten während der Manipulation des end-expiratorischen Druckes unter oberflächlicher Sevofluran Anästhesie. Während der ersten 3 Atemzüge herrschte ein durchgängig positiver Atemwegsdruck (CPAP), welcher für die Atemzüge 4-6 auf atmosphärisches Niveau gesenkt wurde. Nach Reduktion des Atemwegsdruckes zeigten sich auffällige Flusslimitationen (#) und die Musculus Genioglossus Aktivität (GG-EMG) stieg an. P_{MASK} = Maskendruck; P_{EPI} = Epiglottisdruck; P_{CLOSE} = "upper

airway closing pressure"; GG-EMG = *Musculus Genioglossus Elektromyographie*; GG-EMG MTA = *Musculus Genioglossus Elektromyographie "moving time average"*; CPAP = continuous positive airway pressure.

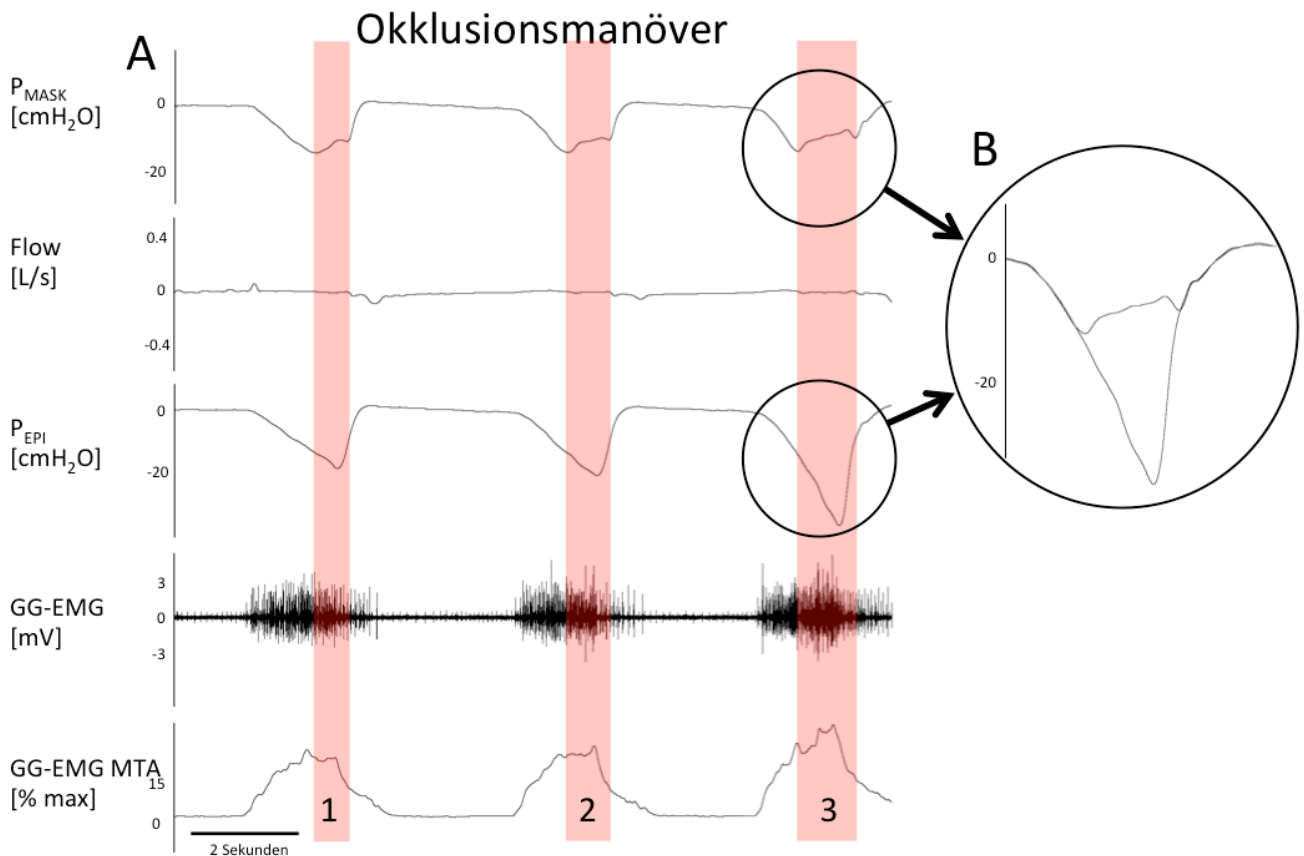


Abbildung 13. (A) Exemplarische Darstellung der Rohdaten während eines Okklusionsmanövers unter oberflächlicher Sevofluran Anästhesie. Bei Unterbindung der Luftzufuhr führte der Proband einen Inspirationsversuch durch. Während der ersten Hälfte des Inspirationsversuches senkten sich Maskendruck und Epiglottisdruck parallel. Im Unterschied zum Maskendruck, welcher frühzeitig einen Minimalwert erreichte, sank der Epiglottisdruck stetig weiter. Dies ist dadurch zu erklären, dass der obere Atemweg kollabierte (rote Schattierung). Der Maskendruck zu Beginn des Kollabierens entspricht dem P_{CLOSE} -Wert. Der Proband erzeugte bei jedem Atemzug einen höheren Unterdruck (P_{EPI}) und die *Musculus Genioglossus* Aktivität (GG-EMG) stieg im Verlauf der drei Inspirationsversuche an. (B) zeigt die Überlagerung des Maskendrucks und des Epiglottisdruckes. P_{MASK} = Maskendruck; P_{EPI} = Epiglottisdruck; P_{CLOSE} = "upper airway closing pressure"; GG-EMG = *Musculus Genioglossus Elektromyographie*; GG-EMG MTA = *Musculus Genioglossus Elektromyographie "moving time average"*; CPAP = continuous positive airway pressure.

End-Expiratorisches Lungenvolumen

Während der Druckreduktion von CPAP auf atmosphärischem Druck zeigte sich eine Reduktion des end-expiratorischem Lungenvolumens. Diese Reduktion unterschied sich nicht signifikant zwischen Sevofluran und Propofol ($60,4 \pm 29,5$ ml vs. $45,4 \pm 25,6$ ml, $p=0,238$).

Diskussion

Diese Studie vergleicht den Effekt zweier gleich tiefer anästhetischer Dosen der Anästhetika Sevofluran und Propofol auf die Kollapsibilität des oberen Atemweges, gemessen als P_{CLOSE} , bei gesunden Freiwilligen. Es wurde zudem die Beziehung zwischen anästhesiebedingten Veränderungen der respiratorischen Musculus Genioglossus Aktivität und Veränderungen des P_{CLOSE} untersucht.

Unsere Daten zeigen, dass Propofol und Sevofluran einen dosisabhängigen und ähnlich intensiven Effekt auf die Stabilität des oberen Atemweges haben. Der Effekt der Anästhetika auf die Kollabilität kann zum Teil durch die hemmende Wirkung von Anästhetika auf die Aktivität des Musculus Genioglossus erklärt werden.

In unserer Studie wurden im Hinblick auf den Vergleich der Wirksamkeit der beiden Anästhetika zwei Endpunkte gewählt: ein EEG-Marker, welcher das Ausmaß der Bewusstseins Einschränkung misst, sowie ein Immobilisationsendpunkt, welcher die motorische Reaktion auf einen Schmerzstimulus quantifiziert.

Die Zusammenhang zwischen der Aktivität des Atemwegs dilatators Musculus Genioglossus und der erhöhten Kollabilität des oberen Atemweges ließ sich sowohl unter Betrachtung des EEG-Endpunktes als auch der Immobilisationsreaktion nachweisen.

Vergleich mit der Literatur

Der Effekt einer Anästhesie durch Isofluran auf die Kollabilität des oberen Atemweges und der Musculus Genioglossus Aktivität wurde von Eastwood et al. untersucht (Eastwood et al. 2002a). Vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Studie beobachtete Eastwood eine Steigerung des P_{CLOSE} bei hohen Dosen eines volatilen Anästhetikums im Vergleich zu geringen Dosierungen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie wurde durch Eastwood kein signifikanter Effekt der Dosis des volatilen Anästhetikums auf die Musculus Genioglossus Aktivität beobachtet.

Der Unterschied zwischen den beiden Studien könnte sich durch die unterschiedliche Wahl der volatilen Anästhetika (Sevofluran und Isofluran) und auch durch Unterschiede im Versuchsaufbau erklären lassen.

Eastwood et al. untersuchte den kritischen Verschlussdruck P_{CRIT} anstatt des P_{CLOSE} . Der P_{CRIT} wurde durch die durchschnittliche Reaktion innerhalb von 3-5 Atemzügen auf eine wechselnde Reduktion des Maskendrucks berechnet. Alle Messungen von Eastwood et al. wurden im Anschluss an eine multimodal eingeleitete Anästhesie durchgeführt, welche zum Zweck eines chirurgischen Eingriffes durchgeführt wurde. Im Rahmen dessen wurden Propofol, Fentanyl und Lachgas in nicht näher beschriebenen Mengen verabreicht. Verschleppungseffekte der Anästhetika und Opioide, so wie der Effekt des chirurgischen Eingriffes an sich (Schmerzen, mögliche Nervus Vagus Beeinträchtigungen), könnten die Quantifizierung der Auswirkungen des Isoflurans auf die Stabilität des oberen Atemweges und die Musculus Genioglossus Aktivität deutlich beeinflusst haben.

Im Gegensatz zu der hier beschriebenen Studie verwendete Eastwood einen Kinn Gurt "chin strap", welcher ähnlich des Esmarch-Handgriffes, eine stabilisierende Wirkung auf den oberen Atemweg haben könnte (Eastwood et al. 2002).

Alle Daten dieser Studie wurden ohne atemwegstabilisierenden Hilfsmittel erhoben und zeigen, dass die Reduzierung der Atemwegsstabilität mit steigender Anästhetika-Dosis teilweise durch die hemmende Wirkung auf die phasisch respiratorische Musculus Genioglossus Aktivität erklärt werden kann.

In einer anderen ausschlaggebenden Studie untersuchten Eastwood et al. den alleinigen Effekt von Propofol auf die Stabilität des oberen Atemweges und die Musculus Genioglossus Aktivität in Patienten unmittelbar vor einem chirurgischem Eingriff (Eastwood et al. 2005). Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen Eastwoods Daten bezüglich des dosisabhängigen Einflusses auf den oberen Atemweg durch Propofol. Jedoch gelang es Eastwood et al. nur, einen signifikanten hemmenden Effekt von Propofol auf die phasische Musculus Genioglossus Aktivität zu beobachten, wenn die anästhetische Dosis (TCI 2,5 bis 6 $\mu\text{g/mL}$) mit der subanästhetischen Dosis verglichen wurde. Die leicht sedative Propofol Dosis (1 $\mu\text{g/mL}$) wurde einzig zur Positionierung der EMG Elektroden verabreicht. Die von Eastwood verwendete sedative Dosis war beträchtlich geringer als die niedrigste, in diesem Protokoll verwendete, Propofol Dosis.

Die in dieser Studie beschriebene Korrelation zwischen der phasisch respiratorischen Musculus Genioglossus Aktivität und den P_{CLOSE} -Werten lässt vermuten, dass die durch Propofol induzierte Hemmung der Musculus Genioglossus Aktivität zu dessen inhibitorischem Einfluss auf die Stabilität des oberen Atemweges beiträgt. Eastwood et al. verwendete auch in der Studie zur Untersuchung der Wirkung von Propofol erneut einen Kinngurt. Dies könnte die Identifizierung der Propofol induzierten Wirkung auf die Atemmuskulatur erschwert haben.

Ein weiterer methodischer Unterschied zwischen den Studien von Eastwood et al. (Eastwood et al. 2002a; Eastwood et al. 2005b) und dieser Studie bezieht sich auf die verschiedenen Erfassungstechniken zur Quantifizierung der Kollabilität des oberen Atemweges.

Zur Erfassung der Kollabilität des oberen Atemweges wurde in dieser Studie der Verschlussdruck des oberen Atemweges (P_{CLOSE} = Summation der anatomischen Eigenschaften und der neuromuskulären Reaktion (Maddison 2015)) gemessen. Dieses Verfahren wurde erstmals 1984 von Issa und Sullivan beschrieben (Issa and Sullivan 1984) und entspricht dem Druck in der Maske, bei dem der obere Atemweg kollabiert, nachdem die Luftzufuhr schlagartig unterbunden wurde.

Der von Eastwood und Hillman gemessene, P_{CRIT} wird zur Beurteilung des passiven oberen Atemweges betrachtet. Daher ist davon auszugehen, dass der P_{CLOSE} zur Betrachtung der Effekte von Anästhetika sensitivere Ergebnisse liefert als der P_{CRIT} . Diese Vermutung wird durch den Vergleich der Messwerte der phasischen Musculus Genioglossus Aktivität bestätigt. Die Messwerte in dieser Studie waren deutlich größer (25-35%) verglichen mit den von Eastwood erhobenen Daten (1-11%) (Eastwood et al. 2005b).

Unsere Forschungsgruppe hatte in einer präklinischen Untersuchung in Ratten den Effekt von Propofol und Isofluran Anästhesie verglichen (Eikermann et al. 2008). Die Ergebnisse jener Studie unterscheiden sich von den im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten im Menschen. Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser beiden Studien könnten auf die jeweils verwendeten volatilen Anästhetika oder auf die untersuchten Spezies (Menschen und Ratten) zurückzuführen sein. Eine von Malan et al. durchgeführte Studie bei 21 Freiwilligen zeigte eine fast identische Wirkung von Sevofluran und

Isofluran auf den Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, sodass eine unterschiedliche Wirkung auf die Atmung des Menschen nicht ausgeschlossen werden kann, jedoch als unwahrscheinlich zu erachten ist.

Den unterschiedlichen Ergebnissen in Ratten und im Menschen könnten speziesspezifische Interaktionen zwischen dem Nervus Vagus und der Muskulatur des oberen Atemweges zugrundeliegen. Der Nervus Vagus spielt eine entscheidende Rolle bei den Interaktionen zwischen Lungenvolumen und der Aktivität der oberen Atemwegsmuskulatur (van Lunteren et al. 1984; Bailey et al. 2001).

Des Weiteren könnte Isofluran einen vagolytischen Effekt besitzen (Kato et al. 1992; Picker et al. 2001), welcher bei Menschen eine größere Bedeutung einnimmt, als bei Nagetieren. Diese Schlussfolgerung wird durch eine Studie mit vagotomierten Ratten bestätigt (Eikermann et al. 2008). In beiden Studien wurde eine abnehmende Musculus Genioglossus Aktivität bei steigender Dosis des volatilen Anästhetikums beobachtet. In den Ratten führte eine Vagotomie zu einer Verdopplung der Inspirationsrate und der phasischen Musculus Genioglossus Aktivität, wobei Isofluran einen gegengesetzten Effekt im Vergleich zu Ratten mit intaktem Nervus Vagus zeigte. Im Menschen scheint der Effekt des Nervus Vagus auf die Atmung weniger relevant (Bradley et al. 1982), sodass der vagolytische Effekt des Isoflurans, der bei Ratten in einer Stimulation der Atmung und Aktivität der oberen Atemwegsmuskulatur liegt, keine derartige Wirkung hervorruft.

Eine langfristige Applikation von Lokalanästhetika reduziert die Reaktion des Musculus Genioglossus auf negativen intraluminalen Druck. Fasern des Nervus Trigemini und des Nervus Laryngeus Superior sind essentieller Bestandteil des "negative pressure reflexes". (Horner et al. 1991) In dieser Studie wurde eine geringe Menge an Lidocain Spray kurz vor der Platzierung des Drucksensors appliziert. Hierbei wurde jedoch keine vollständige Betäubung des Rachens angestrebt. Die geringe Menge an Lidocain mag kurzfristig einen geringen Einfluß auf den oberen Atemweg gehabt haben, jedoch ist die Wirkdauer von oberflächlich appliziertem Lidocain sehr kurz (Katzung and Trevor 2014). Daher gehen wir davon aus, dass der Einfluß der Applikation von Lidocain zum Zeitpunkt der ersten Messungen vernachlässigbar klein

gewesen ist. Durch den gekreuzt randomisierten Versuchsaufbau wurde Lidocain als potentieller Störfaktor eliminiert.

Limitationen

Eine natürlich auftretende Okklusion und eine Maskenokklusion sind nicht identisch. Es ist möglich, dass Mechanorezeptoren während der Maskenokklusionen stärker stimuliert werden, als während natürlich auftretender Okklusionen. Dennoch wurde in dieser Studie ein identisches Protokoll für beide Anästhetika und alle verabreichten Dosen angewandt. Aufgrund der identischen Versuchsbedingungen ist ein Vergleich der Anästhetika und der unterschiedlichen Anästhesietiefen möglich.

Die Halbwertszeit von Propofol beträgt zwei bis sechs Minuten, jedoch kann die Umverteilungshalbwertszeit bis zu einer Stunde betragen (Katzung and Trevor 2014), sodass trotz der sehr langen Wechselzeit ($53,2 \pm 8,6$ min) zwischen den Anästhetika eine geringe Restkonzentration des ersten Anästhetikums bei Messungen des zweiten Anästhetikums nicht ausgeschlossen werden kann. Auf Grund des gekreuzten und randomisierten Versuchsaufbaus ist eine Auswirkung auf die Schlussfolgerungen dieser Studie jedoch als sehr unwahrscheinlich zu erachten.

Der Musculus Tensor Palatini und der Musculus Genioglossus werden als die beiden wichtigsten Dilatatoren des oberen Atemweges betrachtet (Isono et al. 1997c; Watanabe et al. 2002). Der Musculus Tensor Palatini wurde bei diesem Versuch nicht untersucht, sodass eine Einflussnahme der beiden Anästhetika auf dessen Aktivität nicht ausgeschlossen werden kann. Im Gegensatz zum Musculus Genioglossus, welcher sehr variabel Innerviert wird (Kobayashi et al. 1996; Chamberlin et al. 2007), wird der Musculus Tensor Palatini während des gesamten Atemzuges kontinuierlich tonisch Innerviert (Nicholas et al. 2012). Auf Grund dessen ist eine starke Einflussnahme der Anästhetika auf die Aktivität des Musculus Tensor Palatini nicht wahrscheinlich.

Es wurde ein Zusammenhang zwischen einer obstruktiven Schlaf Apnoe und einem Kollabieren der Atemwege unter Allgemeinanästhesie festgestellt (White and Kander 1975; Hiremath et al. 1998; Kurtipek et al. 2012; Maddison 2015). Das erhöhte Risiko wird u.a. auch darauf zurückgeführt, dass die Muskelaktivität der oberen Atemmuskeln (Hwang et al. 1983; Nishino et al. 1984; Ochiai et al. 1989; Hillman et al. 2009;

Maddison 2015) während der Anästhesie herabgesetzt ist und die Schutzreflexe des Atemweges ebenfalls ausbleiben (Maddison 2015). Die Anwendung von CPAP verbessert sowohl nach einer Allgemeinanästhesie im Aufwachraum, als auch bei Patienten mit Schlaf-Apnoe die Stabilität des Atemweges (Gupta et al. 2001; Liao et al. 2009).

Mangels Durchführung einer Polysomnographie kann formal keine obstruktive Schlaf Apnoe ausgeschlossen werden. Dennoch zeigte kein Freiwilliger Zeichen einer obstruktiven Schlaf Apnoe während der Voruntersuchung. Zusätzlich zeigte der P-SAP ebenfalls keinen Hinweis auf eine hohe Wahrscheinlichkeit einer obstruktiven Schlaf Apnoe.

Klinische Implikationen

Sowohl Sevofluran, als auch Propofol verstärken die GABA_A-nerge Inhibition (Lu et al. 2008). Kliniker, die GABA_A-nerge volatile und intravenöse Anästhetika nutzen, müssen mit einem dosis-abhängigen Anstieg der Kollabilität der oberen Atemwege rechnen. Wenn die Stabilität des oberen Atemweges während einer Sedierung nicht durch eine Vorrichtung gesichert ist, kommt es zu einer Hypoxie trotz kapnographischer Überwachung (Klare et al. 2016).

Die Daten dieser Studie zeigen, dass Propofol und Sevofluran einen signifikant dosisabhängigen und äquivalenten Effekt auf die Stabilität des oberen Atemweges ausüben. Der Effekt der Anästhetika auf die Kollabilität der oberen Atemwege kann zum Teil durch die hemmende Wirkung von Anästhetika auf die Aktivität des Musculus Genioglossus erklärt werden. Unsere Untersuchung legt nahe, dass im Gegensatz zu unseren früheren tierexperimentellen Daten die GABA-ergen Anästhetika Propofol und Sevofluran vergleichbare Nebenwirkungen auf den oberen Atemweg aufweisen.

Zusammenfassung

In dieser Studie werden die Auswirkungen von Sevofluran und Propofol auf die Stabilität des oberen Atemwegs bei standardisierter Anästhesietiefe untersucht. Zu diesem Zweck erhielten 12 gesunde Freiwillige sowohl eine Sevofluran-, als auch eine Propofol-induzierte Allgemeinanästhesie mit variiert, definierter Anästhesietiefe.

Es wurde die Beziehung zwischen anästhesiebedingten Veränderungen der respiratorischen Aktivität des Atemwegsdilators Musculus Genioglossus und Veränderungen des Schließdruckes des oberen Atemwegs (P_{CLOSE}) untersucht. Die Versuchspersonen erhielten in randomisierter Reihenfolge eine Sevofluran und eine Propofol Allgemeinanästhesie. Nach einer anfänglichen Propofol Plasmakonzentration von 3,7 µg/ml, beziehungsweise 1,5 Vol % end-expiratorischen Sevoflurans, wurden die Konzentrationen anhand eines Auf-Ab-Protokolls in Abhängigkeit von der Reaktion auf einen standardisierten Schmerzreiz um eine mittlere effektive Dosis (ED50) titriert und die Anästhesietiefe wurde elektroencephalographisch (mittels bispectralem Index) gemessen. Die Atemgaszufuhr wurde zur Messung des Schließdruckes des oberen Atemwegs mehrfach mit Hilfe eines externen Verschlussventils unterbrochen, was Inhalationsversuche und das sukzessive Kollabieren des oberen Atemweges zur Folge hatte. Der Atemwegsdruck oberhalb und unterhalb des kollapsiblen retroglossalen Atemwegssegments wurde mit Hilfe von Drucksensoren nahe der Epiglottis und in der Atemmaske analysiert. Messungen der Spontanatmung erfolgten sowohl bei atmosphärischem (Atemgasflusslimitierung), als auch bei erhöhtem end-expiratorischem Druck (keine Flusslimitierung). Anästhesie führt zu einer signifikanten ($p < 0,001$) dosisabhängige Wirkung auf den P_{CLOSE} . Bei tiefer Anästhesie (Dosis $> ED50$) wurden signifikant positivere P_{CLOSE} -Werte gemessen als bei weniger tiefer Anästhesie (Dosis $< ED50$, $-10,75 \pm 4,53$ cmH₂O gegenüber $-11,26 \pm 4,42$ cmH₂O; $p = 0,001$). Die phasische Aktivität des Atemwegsdilators Musculus Genioglossus war bei tiefer Anästhesie um ein Viertel reduziert verglichen mit oberflächlicher Anästhesie ($32,8 \pm 2,1$ % der maximal Aktivität gegenüber $26,0 \pm 1,8$ %; $p < 0,01$). Bei flacher Anästhesie (BIS-Werten ≥ 40) zeigten die Versuchspersonen, sowohl unter Sevofluran-, als auch unter Propofolgabe einen signifikant stabileren oberen Atemweg als bei tiefer Anästhesie (BIS-Werte < 40). Bei flacher werdender Anästhesietiefe nahm die Stabilität des oberen Atemweges mit der phasischen Musculus Genioglossus Aktivität zu. Im Vergleich zwischen Sevofluran und Propofol über beide Anästhesietiefen hinweg wurde kein signifikanter Unterschied des P_{CLOSE} beobachtet ($11,0 \pm 4,8$ cmH₂O gegenüber $-11,0 \pm 4,0$ cmH₂O).

Propofol und Sevofluran zeigen einen dosisabhängigen und ähnlichen destabilisierenden Effekt auf die Stabilität des oberen Atemwegs. Der Effekt der Anästhetika auf die Kollabilität kann zum Teil durch die hemmende Wirkung von Anästhetika auf die Aktivität des Musculus Genioglossus erklärt werden.

Literaturverzeichnis

1. Alvis JM, Reves JG, Govier AV, Menkhaus PG, Henling CE, Spain JA, Bradley E (1985): Computer-assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia: comparison with a manual method. *Anesthesiology* 63:41–49.
2. Angel A (1993): Central neuronal pathways and the process of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 71:148–163.
3. Antognini JF, Carstens E (2002): In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *British Journal of Anaesthesia* 89:156–166.
4. Antognini JF, Wang XW, Carstens E (2000): Isoflurane action in the spinal cord blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology* 92:559–566.
5. Ausems ME, Vuyk J, Hug CC, Stanski DR (1988): Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 68:851–861.
6. Ayuse T, Hoshino Y, Kurata S, Ayuse T, Schneider H, Kirkness JP, Patil SP, Schwartz AR, Oi K (2009): The effect of gender on compensatory neuromuscular response to upper airway obstruction in normal subjects under midazolam general anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 109:1209–1218.
7. Baars JH, Kalisch D, Herold KF, Hadzidiakos DA, Rehberg B (2005): Concentration-dependent suppression of F-waves by sevoflurane does not predict immobility to painful stimuli in humans. *British Journal of Anaesthesia* 95:789–797.
8. Bailey EF, Jones CL, Reeder JC, Fuller DD, Fregosi RF (2001): Effect of pulmonary stretch receptor feedback and CO₂ on upper airway and respiratory pump muscle activity in the rat. *J Physiol (Lond)* 532:525–534.
9. Barakat AR, Sutcliffe N, Schwab M (2007): Effect site concentration during propofol TCI sedation: a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models. *Anaesthesia* 62:661–666.
10. Bedi A, Gallagher A, Fee JP, Murray JM (2000): Postoperative nausea and vomiting following 8% sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 55:594–595.
11. Bendel S, Ruokonen E, Pölönen P, Uusaro A (2007): Propofol causes more hypotension than etomidate in patients with severe aortic stenosis: a double-

- blind, randomized study comparing propofol and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 51:284–289.
12. Borges M, Antognini JF (1994): Does the brain influence somatic responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia? *Anesthesiology* 81:1511–1515.
 13. Boudewyns A, Punjabi N, Van de Heyning PH, De Backer WA, O'Donnell CP, Schneider H, Smith PL, Schwartz AR (2000): Abbreviated method for assessing upper airway function in obstructive sleep apnea. *Chest* 118:1031–1041.
 14. Bradley GW, Hale T, Pimble J, Rowlandson R, Noble MI (1982): Effect of vagotomy on the breathing pattern and exercise ability in emphysematous patients. *Clin Sci* 62:311–319.
 15. Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, Hoffstein V (1986): Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 315:1327–1331.
 16. Brown K, Aun C, Stocks J, Jackson E, Mackersie A, Hatch D (1998): A comparison of the respiratory effects of sevoflurane and halothane in infants and young children. *Anesthesiology* 89:86–92.
 17. Brunton L, Chabner B, Knollman B (2011): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional
 18. Butterworth J, Mackey DC, Wasnick J (2013): Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5th edition. McGraw Hill Professional
 19. Campagna JA, Miller KW, Forman SA (2003): Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 348:2110–2124.
 20. Chamberlin NL, Eikermann M, Fassbender P, White DP, Malhotra A (2007): Genioglossus premotoneurons and the negative pressure reflex in rats. *J Physiol (Lond)* 579:515–526.
 21. Chaudhri S, White M, Kenny GN (1992): Induction of anaesthesia with propofol using a target-controlled infusion system. *Anaesthesia* 47:551–553.
 22. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L (1995): Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets. *Anesthesiology* 82:1328–1345.

23. Collins JG, Kendig JJ, Mason P (1995): Anesthetic actions within the spinal cord: contributions to the state of general anesthesia. *Trends Neurosci* 18:549–553.
24. Cullen DJ (2001): Obstructive sleep apnea and postoperative analgesia--a potentially dangerous combination. *Journal of Clinical Anesthesia* 13:83–85.
25. Dal D, Celiker V, Ozer E, Başgöl E, Salman MA, Aypar U (2004): Induced hypotension for tympanoplasty: a comparison of desflurane, isoflurane and sevoflurane. *European Journal of Anaesthesiology* 21:902–906.
26. Drummond GB (1989): Influence of thiopentone on upper airway muscles. *British Journal of Anaesthesia* 63:12–21.
27. Eastwood PR, Platt PR, Shepherd K, Maddison K, Hillman DR (2005a): Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia. *Anesthesiology* 103:470–477.
28. Eastwood PR, Platt PR, Shepherd K, Maddison K, Hillman DR (2005b): Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia. *Anesthesiology* 103:470–477.
29. Eastwood PR, Szollosi I, Platt PR, Hillman DR (2002a): Collapsibility of the upper airway during anesthesia with isoflurane. *Anesthesiology* 97:786–793.
30. Eastwood PR, Szollosi I, Platt PR, Hillman DR (2002b): Comparison of upper airway collapse during general anaesthesia and sleep. *Lancet* 359:1207–1209.
31. Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B (1965): Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 26:756–763.
32. Eger EI (1994): New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 80:906–922.
33. Eikermann M (2007): The Influence of Aging on Pharyngeal Collapsibility During Sleep*. *Chest* 131:1702.
34. Eikermann M, Grosse-Sundrup M, Zaremba S, Henry ME, Bittner EA, Hoffmann U, Chamberlin NL (2012): Ketamine activates breathing and abolishes the coupling between loss of consciousness and upper airway dilator muscle dysfunction. *Anesthesiology* 116:35–46.
35. Eikermann M, Malhotra A, Fassbender P, Zaremba S, Jordan AS, Gautam S, White DP, Chamberlin NL (2008): Differential effects of isoflurane and propofol on upper airway dilator muscle activity and breathing. *Anesthesiology* 108:897–906.

36. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR (2003): Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 289:2983–2991.
37. Engbers FH, Sutcliffe N, Kenny G, Schraag S (2010): Pharmacokinetic models for propofol: defining and illuminating the devil in the detail. *British Journal of Anaesthesia* 104:261–2
38. Farhan H, Moreno-Duarte I, Latronico N, Zafonte R, Eikermann M (2016): Acquired Muscle Weakness in the Surgical Intensive Care Unit: Nosology, Epidemiology, Diagnosis, and Prevention. *Anesthesiology* 124:207–234.
39. Genta PR, Eckert DJ, Gregorio MG, Danzi NJ, Moriya HT, Malhotra A, Lorenzi-Filho G (2011): Critical closing pressure during midazolam-induced sleep. *J Appl Physiol* 111:1315–1322.
40. Glass PS, Glen JB, Kenny GN, Schüttler J, Shafer SL (1997): Nomenclature for computer-assisted infusion devices. *Anesthesiology* 86:1430–1431.
41. Goodman SJ, Mann PE (1967): Reticular and thalamic multiple unit activity during wakefulness, sleep and anesthesia. *Experimental Neurology* 19:11–24.
42. Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC (2001): Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc* 76:897–905.
43. Heinke W, Schwarzbauer C (2002): In vivo imaging of anaesthetic action in humans: approaches with positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI). *British Journal of Anaesthesia* 89:112–122.
44. Herbstreit F, Peters J, Eikermann M (2009): Impaired upper airway integrity by residual neuromuscular blockade: increased airway collapsibility and blunted genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology* 110:1253–1260.
45. Hillman DR (2003): The upper airway during anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 91:31–39.

46. Hillman DR, Walsh JH, Maddison KJ, Platt PR, Kirkness JP, Noffsinger WJ, Eastwood PR (2009): Evolution of Changes in Upper Airway Collapsibility during Slow Induction of Anesthesia with Propofol. *Anesthesiology* 111:63–71.
47. Hiremath AS, Hillman DR, James AL, Noffsinger WJ, Platt PR, Singer SL (1998): Relationship between difficult tracheal intubation and obstructive sleep apnoea. *British Journal of Anaesthesia* 80:606–611.
48. Hitt BA, Mazze RI, Cook TL, Beppu WJ, Kosek JC (1977): Thermoregulatory defect in rats during anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 56:9–15.
49. Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA (1984): Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 130:175–178.
50. Horner RL, Innes JA, Holden HB, Guz A (1991): Afferent pathway(s) for pharyngeal dilator reflex to negative pressure in man: a study using upper airway anaesthesia. *J Physiol (Lond)* 436:31–44.
51. Hwang JC, St John WM, Bartlett D (1983): Respiratory-related hypoglossal nerve activity: influence of anesthetics. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 55:785–792.
52. Ickx B, Cockshott ID, Barvais L, Byttebier G, De Pauw L, Vandesteene A, D'Hollander AA (1998): Propofol infusion for induction and maintenance of anaesthesia in patients with end-stage renal disease. *British Journal of Anaesthesia* 81:854–860.
53. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, Lam WK (2001): A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 119:62–69.
54. Ip MSM, Lam B, Tang LCH, Lauder IJ, Ip TY, Lam WK (2004): A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 125:127–134.
55. Isono S (2012): Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology* 17:32–42.
56. Isono S, Feroah TR, Hajduk EA, Brant R, Whitelaw WA, Remmers JE (1997a): Interaction of cross-sectional area, driving pressure, and airflow of passive velopharynx. *J Appl Physiol* 83:851–859.

57. Isono S, Morrison DL, Launois SH, Feroah TR, Whitelaw WA, Remmers JE (1993): Static mechanics of the velopharynx of patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 75:148–154.
58. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T (1997b): Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol* 82:1319–1326.
59. Isono S, Shimada A, Tanaka A, Tagaito Y, Utsugi M, Konno A, Nishino T (1999): Efficacy of endoscopic static pressure/area assessment of the passive pharynx in predicting uvulopalatopharyngoplasty outcomes. *Laryngoscope* 109:769–774.
60. Isono S, Tanaka A, Tagaito Y, Sho Y, Nishino T (1997c): Pharyngeal patency in response to advancement of the mandible in obese anesthetized persons. *Anesthesiology* 87:1055–1062.
61. Issa FG, Sullivan CE (1984): Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 57:520–527.
62. Jiao J, Huang S, Chen Y, Liu H, Xie Y (2014): Comparison of intubation conditions and apnea time after anesthesia induction with propofol/remifentanyl combined with or without small dose of succinylcholine. *Int J Clin Exp Med* 7:393–399.
63. Johns MW (1991): A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14:540–545.
64. Jokela RM, Kangas-Saarela TA, Valanne JV, Koivuranta MK, Ranta PO, Alahuhta SM (2000): Postoperative nausea and vomiting after sevoflurane with or without ondansetron compared with propofol in female patients undergoing breast surgery. *Anesthesia & Analgesia* 91:1062–1065.
65. Jordan AS, White DP, Owens RL, Eckert DJ, Rahangdale S, Yim-Yeh S, Malhotra A (2010): The effect of increased genioglossus activity and end-expiratory lung volume on pharyngeal collapse. *J Appl Physiol* 109:469–475.
66. Kato M, Komatsu T, Kimura T, Sugiyama F, Nakashima K, Shimada Y (1992): Spectral analysis of heart rate variability during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 77:669–674.
67. Katoh T, Ikeda K (1998): The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 88:18–24.

68. Katzung B, Trevor A (2014): Basic and Clinical Pharmacology 13 E. McGraw Hill Professional
69. Kaw R, Pasupuleti V, Walker E, Ramaswamy A, Foldvary-Schafer N (2012): Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 141:436–441.
70. Kay B, Rolly G (1977): I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 28:303–316.
71. Keifer JC, Baghdoyan HA, Lydic R (1996): Pontine cholinergic mechanisms modulate the cortical electroencephalographic spindles of halothane anesthesia. *Anesthesiology* 84:945–954.
72. Kent L, O'Neill B, Davison G, Nevill A, Stuart Elborn J, Bradley JM (2009): Validity and reliability of cardiorespiratory measurements recorded by the LifeShirt during exercise tests. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 167:162–167.
73. Kissin I (2000): Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesthesia & Analgesia* 90:1114–1117.
74. Klare P, Reiter J, Meining A, Wagenpfeil S, Kronshage T, Geist C, Heringlake S, Schlag C, Bajbouj M, Schneider G, Schmid RM, Wehrmann T, Delius von S, Riphaut A (2016): Capnographic monitoring of midazolam and propofol sedation during ERCP: a randomized controlled study (EndoBreath Study). *Endoscopy* 48:42–50.
75. Kobayashi I, Perry A, Rhymer J, Wuyam B, Hughes P, Murphy K, Innes JA, McIvor J, Cheesman AD, Guz A (1996): Inspiratory coactivation of the genioglossus enlarges retroglossal space in laryngectomized humans. *J Appl Physiol* 80:1595–1604.
76. Kobayashi M, Ayuse T, Hoshino Y, Kurata S, Moromugi S, Schneider H, Kirkness JP, Schwartz AR, Oi K (2011): Effect of head elevation on passive upper airway collapsibility in normal subjects during propofol anesthesia. *Anesthesiology* 115:273–281.
77. Kochi T, Izumi Y, Isono S, Ide T, Mizuguchi T (1991): Breathing pattern and occlusion pressure waveform in humans anesthetized with halothane or sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia* 73:327–332.

78. Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, Corbeil C, Chassé M, Braidy J, Milic-Emili J (1995): A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J* 8:306–313.
79. Kurtipek O, Isik B, Arslan M, Unal Y, Kizil Y, Kemaloglu Y (2012): A study to investigate the relationship between difficult intubation and prediction criterion of difficult intubation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Res Med Sci* 17:615–620.
80. Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, Zilberman P, Chung F (2009): Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anesth/J Can Anesth* 56:819–828.
81. Litman RS, McDonough JM, Marcus CL, Schwartz AR, Ward DS (2006): Upper Airway Collapsibility in Anesthetized Children. *Anesthesia & Analgesia* 102:750–754.
82. Lo Y-L, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A, Heinzer RA, Eikermann M, Schory K, Dover L, White DP (2007): Influence of wakefulness on pharyngeal airway muscle activity. *Thorax* 62:799–805.
83. Lu J, Nelson LE, Franks N, Maze M, Chamberlin NL, Saper CB (2008): Role of endogenous sleep-wake and analgesic systems in anesthesia. *J Comp Neurol* 508:648–662.
84. Lydic R, Baghdoyan HA, Wertz R, White DP (1991): Cholinergic reticular mechanisms influence state-dependent ventilatory response to hypercapnia. *Am J Physiol* 261:R738–46.
85. Maddison KJ (2015): Collapsibility of the Human upper airway The Influence of State, Posture and Instrumentation. 1–190.
86. Marsh BJ, Morton NS, White M, Kenny GN (1990): A computer controlled infusion of propofol for induction and maintenance of anaesthesia in children. *Can J Anaesth* 37:S97.
87. Memtsoudis S, Liu SS, Ma Y, Chiu YL, Walz JM, Gaber-Baylis LK, Mazumdar M (2011): Perioperative pulmonary outcomes in patients with sleep apnea after noncardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia* 112:113–121.
88. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL (2014): *Miller's Anesthesia*. Elsevier Health Sciences

89. Mokhlesi B, Hovda MD, Vekhter B, Arora VM, Chung F, Meltzer DO (2013): Sleep-disordered breathing and postoperative outcomes after elective surgery: analysis of the nationwide inpatient sample. *Chest* 144:903–914.
90. Munoz HR, Cortinez LI, Ibacache ME, Leon PJ (2006): Effect site concentrations of propofol producing hypnosis in children and adults: comparison using the bispectral index. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:882–887.
91. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV (2004): Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 363:1757–1763.
92. Nicholas CL, Jordan AS, Heckel L, Worsnop C, Bei B, Saboisky JP, Eckert DJ, White DP, Malhotra A, Trinder J (2012): Discharge patterns of human tensor palatini motor units during sleep onset. *Sleep* 35:699–707.
93. Nishino T, Shirahata M, Yonezawa T, Honda Y (1984): Comparison of changes in the hypoglossal and the phrenic nerve activity in response to increasing depth of anesthesia in cats. *Anesthesiology* 60:19–24.
94. Norton JR, Ward DS, Karan S, Voter WA, Palmer L, Varlese A, Rackovsky O, Bailey P (2006): Differences between midazolam and propofol sedation on upper airway collapsibility using dynamic negative airway pressure. *Anesthesiology* 104:1155–1164.
95. Ochiai R, Guthrie RD, Motoyama EK (1992): Differential sensitivity to halothane anesthesia of the genioglossus, intercostals, and diaphragm in kittens. *Anesthesia & Analgesia* 74:338–344.
96. Ochiai R, Guthrie RD, Motoyama EK (1989): Effects of varying concentrations of halothane on the activity of the genioglossus, intercostals, and diaphragm in cats: an electromyographic study. *Anesthesiology* 70:812–816.
97. Oh AY, Kim JH, Hwang JW, Do SH, Jeon YT (2010): Incidence of postoperative nausea and vomiting after paediatric strabismus surgery with sevoflurane or remifentanyl-sevoflurane. *British Journal of Anaesthesia* 104:756–760.
98. Pattinson KTS (2008): Opioids and the control of respiration. *British Journal of Anaesthesia* 100:747–758.
99. Picard P, Tramèr MR (2000): Prevention of Pain on Injection with Propofol: A Quantitative Systematic Review. *Anesthesia & Analgesia* 90:963–969.

100. Picker O, Scheeren TW, Arndt JO (2001): Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs. *British Journal of Anaesthesia* 87:748–754.
101. Pierce R, White D, Malhotra A, Edwards JK, Kleverlaan D, Palmer L, Trinder J (2007): Upper airway collapsibility, dilator muscle activation and resistance in sleep apnoea. *Eur Respir J* 30:345–353.
102. Ramachandran SK, Kheterpal S, Consens F, Shanks A, Doherty TM, Morris M, Tremper KK (2010): Derivation and validation of a simple perioperative sleep apnea prediction score. *Anesthesia & Analgesia* 110:1007–1015.
103. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM (1978): Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 44:931–938.
104. Roda F, Pio J, Bianchi A-L, Gestreau C (2004): Effects of anesthetics on hypoglossal nerve discharge and c-Fos expression in brainstem hypoglossal premotor neurons. *J Comp Neurol* 468:571–586.
105. Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ (1997): The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology* 86:1294–1299.
106. Rosow C, Manberg PJ (2001): Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 19:947–66.
107. Sasaki N, Meyer MJ, Eikermann M (2013): Postoperative respiratory muscle dysfunction: pathophysiology and preventive strategies. *Anesthesiology* 118:961–978.
108. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ (1999): The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 90:1502–1516.
109. Schüttler J, Kloos S, Schwilden H, Stoeckel H (1988): Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. *Anaesthesia* 43 Suppl:2–7.
110. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI (2003): Identification of Upper Airway Anatomic Risk

- Factors for Obstructive Sleep Apnea with Volumetric Magnetic Resonance Imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 168:522–530.
111. Schwartz AR, O'Donnell CP, Baron J, Schubert N, Alam D, Samadi SD, Smith PL (1998): The hypotonic upper airway in obstructive sleep apnea: role of structures and neuromuscular activity. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1051–1057.
 112. Schwartz AR, Smith PL, Wise RA, Gold AR, Permutt S (1988): Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol* 64:535–542.
 113. Sebel PS, Lowdon JD (1989): Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 71:260–277.
 114. Servin F, Desmonts JM, Haberer JP, Cockshott ID, Plummer GF, Farinotti R (1988): Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 69:887–891.
 115. Sériès F, Cormier Y, Desmeules M (1990): Influence of passive changes of lung volume on upper airways. *J Appl Physiol* 68:2159–2164.
 116. Shirgoska B, Netkovski J, Zafirova B (2012) The influence of remifentanyl and remifentanyl-plus-sevoflurane-controlled hypotension on mean arterial pressure And heart rate in children. *Prilozi* 33:171–185.
 117. Sigl JC, Chamoun NG (1994): An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 10:392–404.
 118. Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Trinder J, Edwards JK, Schory K, White DP (2003): The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep* 26:851–856.
 119. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, Shafer SL, Rolly G (2000): Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment--controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 92:399–406.
 120. Struys MMRF, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJE, Mestach C, Mortier EP (2002): Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with

- bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 96:803–816.
121. Tackley RM, Lewis GT, Prys-Roberts C, Boaden RW, Dixon J, Harvey JT (1989): Computer controlled infusion of propofol. *British Journal of Anaesthesia* 62:46–53.
 122. Tagaito Y, Isono S, Tanaka A, Ishikawa T, Nishino T (2010): Sitting posture decreases collapsibility of the passive pharynx in anesthetized paralyzed patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 113:812–818.
 123. Tang A, Benke JR, Cohen AP, Ishman SL (2015): Influence of Tonsillar Size on OSA Improvement in Children Undergoing Adenotonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 153:281–285.
 124. Tantucci C, Mehiri S, Duguet A, Similowski T, Arnulf I, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J (1998): Application of negative expiratory pressure during expiration and activity of genioglossus in humans. *J Appl Physiol* 84:1076–1082.
 125. Van de Graaff WB (1988): Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol* 65:2124–2131.
 126. Van de Graaff WB (1991): Thoracic traction on the trachea: mechanisms and magnitude. *J Appl Physiol* 70:1328–1336.
 127. van Lunteren E, Strohl KP, Parker DM, Bruce EN, Van de Graaff WB, Cherniack NS (1984): Phasic volume-related feedback on upper airway muscle activity. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 56:730–736.
 128. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ (1975): Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesthesia & Analgesia* 54:758–766.
 129. Walsh JH, Maddison KJ, Platt PR, Hillman DR, Eastwood PR (2008): Influence of head extension, flexion, and rotation on collapsibility of the passive upper airway. *Sleep* 31:1440–1447.
 130. Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T (2002): Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 165:260–265.
 131. Welzing L, Kribs A, Eifinger F, Huenseler C, Oberthuer A, Roth B (2010): Propofol as an induction agent for endotracheal intubation can cause

- significant arterial hypotension in preterm neonates. *Paediatr Anaesth* 20:605–611.
132. White A, Kander PL (1975): Anatomical factors in difficult direct laryngoscopy. *British Journal of Anaesthesia* 47:468–474.
 133. White M, Kenny GN (1990): Intravenous propofol anaesthesia using a computerised infusion system. *Anaesthesia* 45:204–209.
 134. White PF (2008): Propofol: its role in changing the practice of anesthesia. *Anesthesiology* 109:1132–1136.
 135. Wilhelm FH, Roth WT, Sackner MA (2003): The LifeShirt: An Advanced System for Ambulatory Measurement of Respiratory and Cardiac Function. *behav modif* 27:671–691.
 136. Younes M, Park E, Horner RL (2007): Pentobarbital sedation increases genioglossus respiratory activity in sleeping rats. *Sleep* 30:478–488.
 137. Young T, Peppard PE, Taheri S (2005) Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 99:1592–1599.
 138. Zhang Z, Zhuang J, Zhang C, Xu F (2011): Activation of opioid μ -receptors in the commissural subdivision of the nucleus tractus solitarius abolishes the ventilatory response to hypoxia in anesthetized rats. *Anesthesiology* 115:353–363.

Abkürzungen

ASA	American Society of Anesthesiologists
ATM	Atmosphärischer Druck
BIS	Bispectral Index
BMI	Body Mass Index
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	Continuous positive airway pressure
ED50	Mittlere effektive Dosis
EEG	elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogram
EMG	Elektromyographie
GG-EMG	Musculus Genioglossus Elektromyographie
GG-EMG MTA	Musculus Genioglossus Elektromyographie Moving Time Average
Hz	Herz (pro Sekunde)
kg	Kilogramm
m ²	Quadratmeter
MAC	median alveolar concentration
min ⁻¹	pro Minute
ml	Mililiter
mm	Millimeter
O ₂	Sauerstoff
OKK	Okklusionsmanöver
OSA	obstruktive Schlaf-Apnoe
P _{CLOSE}	Upper Airway Closing Pressure
PEEP	positive end-expiratory pressure
P _{EPI}	Epiglottisdruck
P _{MASK}	Maskendruck
P-SAP	perioperative sleep apnea prediction
RASS	Richmond Agitation Sedation Score
SD	Standardabweichung
SEM	Standarderror des Mittelwertes
TCI	Target Controlled Infusion
T _{Ex}	Expirationszeit
T _{Ins}	Inspirationszeit
Vol	Volumen
µg	Mikrogramm

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Zeichnung des oberen Atemweges.

Abbildung 2: Exemplarische Darstellung der Rohdaten während der Spontanatmung bei atmosphärischem Luftdruck.

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Erkennung des "upper airway closing pressure" (P_{CLOSE} , roter Kreis).

Abbildung 4: Systematische Zeichnung des Versuchsablaufes.

Abbildung 5: Schematische Zeichnung des oberen Atemweges mit Katheter zur Erfassung des Druckes auf Höhe der Epiglottis und der Elektroden im Musculus Genioglossus.

Abbildung 6: Schematische Zeichnung des Anästhesiekreislaufs.

Abbildung 7: Photographischer Ausschnitt des Anästhesiekreislaufs.

Abbildung 8: Wirkung der Anästhesietiefe auf den "upper airway closing pressure" (P_{CLOSE}).

Abbildung 9: Assoziation der Anästhetika induzierten Bewusstlosigkeit (gemessen als bispectral index; BIS) und der "upper airway closing pressure" (P_{CLOSE}).

Abbildung 10: Der Effekt von Sevofluran und Propofol Anästhesie auf verschiedenen tiefen der Bewusstlosigkeit.

Abbildung 11: Assoziation der Musculus Genioglossus Aktivität (gemessen als EMG "moving time average"; BIS) und des "upper airway closing pressures" (P_{CLOSE}).

Abbildung 12: Exemplarische Darstellung der Rohdaten während der Manipulation des end-expiratorischen Druckes.

Abbildung 13: Exemplarische Darstellung der Rohdaten während eines Okkusionsmanövers.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Spontanatmung

Anhang

Telefon Skript

Screener: hello may I speak to ____ please?

Hi this is _____calling from the Mass General Hospital department of anesthesia.
How are you doing today?

You had voiced an interest in participating in a study with us and I just wanted to ask you a few questions to make sure that you are eligible to participate.

First of all, can you tell me your age? And your height and weight?

Age	
Height	
Weight	
Calculate: BMI:	

- 1) Do you currently have any illnesses, such as heart disease or hypertension? Any kidney or liver problems? Lung disease? Muscle or nerve disease such as myasthenia gravis?
- 2) Do you have any problems with anxiety or depression?
- 3) Do you have seasonal allergies? Are you taking any medications for it?
- 4) Are you currently on any medications? If so, what medications?
- 5) Are you aware of any allergies or reactions to lidocaine, propofol or isoflurane?
- 6) Are you currently pregnant? (Females only)
- 7) Sleep apnea questions
 - a. Has anyone ever told you if you stop breathing during the night?
 - b. Do you snore?
 - c. Do you have excessive daytime sleepiness?
- 8) Alcohol/ drug use problems
 - a. Have you ever used drugs?
 - b. Do you drink alcohol? If so, how often would you say you drink? How many times per week?

- 9) Do you have any enzyme disorders? Such as porphyria?
- 10) For males: If you have facial hair, are you willing to shave it for full study day?
- 11) Are you claustrophobic?
- 12) Will you be able to take a day off of work and arrange a ride from the hospital?

Now I know you've looked over the consent form, so first I wanted to see if you had any questions about it before we proceed?

And now I'll just take a few minutes to go over the rest of the process from here and you can interrupt me if you have any questions.

- 1) We'll need to schedule a time for you to come in to get a brief physical, a blood test, and a urine test.
- 2) The night before your procedure, we ask that you don't eat or drink anything until you come in.
- 3) On the day of the procedure, you would come to MGH and check into the research floor, where you will get changed into scrub and store your valuables.
 - a. we will come bring you down to our research floor where the study will take place
 - b. We'll need to do a brief noninvasive test measuring your airway
 - c. We'll then attach you to our various monitors, which will involve us placing many electrodes on your chest, abdomen and face.
 - d. In addition, we will be inserting a thin catheter up into your nostril until it's behind your tongue, and we will tape it in place so it does not move.
 - e. Then we will spray some local anesthetic and insert two needle electrodes under your chin and tape them down so we can measure the muscle activity of your tongue.
 - f. Finally we will place a mask over your nose and start an IV in your arm.
- 4) The procedure will involve us giving you two study medications, propofol and sevoflurane, which are anesthetics used routinely during surgery-- in a randomized order.

- a. Once you are unconscious, we will deliver a small electrical stimulus to your forearm to measure your depth of sleep
 - b. During this time you will be breathing through a mask that has a mix of normal air gases
 - c. As you breathe under the drugs, we will briefly close the mask opening for a few moments to prevent air from moving, but this will not wake you up. Then we will allow you to breathe the same mixture of gases again.
 - d. Later on during the procedure, we will increase your supply of carbon dioxide and take a few more measurements of your airway as we change the air supply before reverting back to the room air mixture.
 - e. After we finish all our measurements, we will stop giving you the first drug, allow you to recover and repeat the same process with the other drug.
- 5) After the procedure is over, we will remove the tube from your nostril and tongue but leave the other monitors on for one to three hours as you recover from anesthesia. You may feel a little nauseous as you come off of anesthesia but nurses will be monitoring you and a member of our study team will be with you as well.
- 6) Once the nurse has declared that you are fully recovered from the anesthesia, we will pass you into the hands of your family member to take you home.

So does this sound like something you are still interested in participating in? If so, we can go ahead and schedule you for a physical.

Einverständniserklärung

Partners HealthCare System Research Consent Form

General Template
Version Date: February 2010

Subject Identification

Protocol Title: Effects of sevoflurane and propofol and carbon dioxide 'reversal' on upper airway collapsibility in healthy, adult subjects

Principal Investigator: Matthias Eikermann MD, PhD

Site Principal Investigator:

Description of Subject Population: healthy adults (ASA I), BMI 18.5 - 28

About this consent form

Please read this form carefully. It tells you important information about a research study. A member of our research team will also talk to you about taking part in this research study. People who agree to take part in research studies are called "subjects." This term will be used throughout this consent form.

Partners HealthCare System is made up of Partners hospitals, health care providers, and researchers. In the rest of this consent form, we refer to the Partners system simply as "Partners."

If you have any questions about the research or about this form, please ask us. Taking part in this research study is up to you. If you decide to take part in this research study, you must sign this form to show that you want to take part. We will give you a signed copy of this form to keep.

A description of this clinical trial will be available on <http://www.clinicaltrials.gov>, as required by U.S. Law. This website will not include information that can identify you. At most, the website will include a summary of the results. You can search this website at anytime.

Why is this research study being done?

We are doing this study to look at the muscles of the throat and mouth, such as the tongue, during general anesthesia. General anesthesia is a state of deep sleep, where you do not feel pain in your body and are unaware of what is happening around you. General anesthesia is often used for surgery to prevent you from feeling any pain and from having any bad memories from surgery. This research study will **not** involve surgery.

Page 1 of 13

Consent Form Title: Consent form clean oct2013
IRB Protocol No: 2011P002472
Consent Form Valid Date: 10/25/2013
IRB Expiration Date: 10/10/2014

Sponsor Protocol No: 052013
IRB Amendment No: N/A
IRB Amendment Approval Date: N/A

Sponsor Amendment No: N/A

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

General Template
Version Date: February 2010

Subject Identification

In this study, we compare the effects of two drugs used for general anesthesia, Propofol and Sevoflurane, under normal breathing conditions as well as breathing under higher carbon dioxide levels than found in room air. Carbon dioxide is a gas that we breathe out with each breath. Its level in the blood helps to regulate breathing and appears to have important effects on the airway.

We are studying the effects that general anesthetic drugs (drugs used for general anesthesia) have on the airway. General anesthetic drugs make the entire body much less sensitive to pain, but can also cause certain muscles to become relaxed, including the muscles of your throat and mouth. This may cause your airway to close, making breathing difficult. We will use a mask that goes over your nose to keep the airway open by blowing in air to produce continuously positive airway pressure (CPAP).

Propofol and Sevoflurane are approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for putting patients in a deep sleep (such as for surgery). We use these drugs in the operating rooms at Massachusetts General Hospital (MGH) every day.

We are asking you to take part in this study because you are a healthy adult, who is not obese and is between 18 and 45 years old. This study will take place at MGH, in a room specifically certified for studies using general anesthesia.

We plan to enroll 20 people in this study at MGH.

How long will I take part in this research study?

It will take you about 1 week to complete this research study. During this time, we will ask you to make two visits to the Department of Anesthesia, Critical Care, and Pain Medicine (DACCPC) at MGH.

What will happen in this research study?

If you choose to take part in this study, we will ask you to sign this consent form before we do any study procedures.

Screening Visit (Visit 1)

Page 2 of 13

Consent Form Title: Consent form clean oct2013	Sponsor Protocol No: 052013	Sponsor Amendment No: N/A
IRB Protocol No: 2011P002472	IRB Amendment No: N/A	
Consent Form Valid Date: 10/25/2013	IRB Amendment Approval Date: N/A	
IRB Expiration Date: 10/10/2014		

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

Subject Identification

General Template
Version Date: February 2010

The Screening Visit will take about 1 hour. At this visit, we will examine you to see if you qualify to take part in this research study. The study doctor will review the results of the exam. If you don't qualify, the study doctor will tell you why. At this visit, we will:

- Explain the study procedures and equipment
- Ask you about your medical history
- Give you a physical exam
- Order some blood tests to make sure you are healthy

Study Day (Visit 2)

Visit 2 will take about 8-9 hours. We will ask you to fast (not eat or drink for at least 6 hours) prior to the start of the study. Once you are settled in the laboratory, we will review the study procedures with you again.

We are giving you two drugs for this study. We expect you to be administered anesthesia for approximately 3 hours. We will first give you one drug, and then sometime later the second drug, but not both at once. We will assign you by chance (like a coin toss) to the Sevoflurane first group or Propofol first group. This study is a single blind study. This means you will not know which group you are in, but the study doctor will.

At this visit, we will:

- Give you a urine pregnancy test, if you are a woman who can become pregnant. Pregnant women cannot take part in this research study.
- Do a painless test where we measure the size of your throat opening by using a sound wave and do spirometry.
- Put some sticky pads on your chest for an EKG. An EKG is a brief, painless test to check your heart's electric activity. We will also put sticky pads on your chin, forehead, and scalp for similar readouts of electrical activity of your face muscles. An additional sticky pad will be placed on your lower chest to monitor the muscle activity of your diaphragm.
- Spray a medicine in your nose (decongestant) to clear both of your nostrils.
- Numb one nostril with another nasal spray called lidocaine.
- Insert a thin tube into the nostril (pharyngeal pressure catheter) until it is behind the tongue. Once in place we will tape the tube to your nose to ensure that it does not move.
- Spray the lateral palatal area (area close to your tonsils) and inject a small area under your chin with more numbing medicine.
- Insert 2 thin, sterile needles into the tongue muscles and remove them quickly, leaving behind a small wire to record the muscle's activity. The thickness of the wire is 2-3 times that of a human hair. We will tape the wires so they don't move. Infrequently, these

Page 3 of 13

Consent Form Title: Consent form clean oct2013
IRB Protocol No: 2011P002472
Consent Form Valid Date: 10/25/2013
IRB Expiration Date: 10/10/2014

Sponsor Protocol No: 052013
IRB Amendment No: N/A
IRB Amendment Approval Date: N/A

Sponsor Amendment No: N/A

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

General Template
Version Date: February 2010

Subject Identification

wires may become displaced while you are under anesthesia, in this situation they will be carefully removed and replaced.

- Put a sealed (air-tight) breathing mask over your nose and hold it in place with velcro straps.
- At this point you will be allowed to lie down. A small clip will be lightly placed on one of your fingers so that we can measure the oxygen levels in your blood. This is painless and standard for blood oxygen level monitoring
- Finally, we will put a vest on you that lets us to measure your lung volume and how quickly you breathe in and out. This will not cause you any pain.
- Have you breathe air with increased carbon dioxide.

Once this equipment is in place, we will ask you to lie down on a comfortable bed. We will then ask you to perform 3 tasks so that we can check that the equipment is working properly. These tasks will include swallowing, pushing your tongue against your teeth, and breathing in as hard as possible with your mouth closed and your nose blocked. After these tasks we will prepare you for the anesthetic drugs. We will:

- Place an “IV” (intravenous) line – a small narrow tube that goes directly into one of your veins), which will most likely be on one of your arms. The person who places your intravenous line, applies the mask, administers the drugs, and monitors your vital signs is a physician anesthesiologist or a certified registered nurse anesthetist who will be entirely focused upon your well-being. This person’s sole responsibility during the study is your safety and comfort. He or she can stop the study at any time.
- Personalize your study drug dose based on your size, weight, and ability to tolerate pain. After the first dose of the drug, we will ensure that you are unconscious and take a set of measurements including with elevated carbon dioxide. We will then apply a small electrical shock to your forearm. If you move in response to this electrical shock, we will increase the anesthetic dose little by little, until you no longer react. If you do not move in response to this electrical shock, we will decrease the anesthetic dose until you do react.
- At each anesthetic level, monitor you for 5 minutes to make sure the drug is working and begin our measurements while you are breathing air through the mask that has the same gases (oxygen, carbon dioxide, nitrogen, etc) as the air you breathe every day. After 10 additional minutes of undisturbed breathing, we will briefly close the mask opening. This will prevent air from moving, but it will not wake you up. While the airflow is stopped, we will take a few measurements and then allow you to breathe room air-like gas mixture again. If you occasionally inhale or exhale through your mouth during the measurements we may place an adhesive around your lips and a clear adhesive tape to ensure all inspired and expired gases go through the anesthesia machine and our monitoring devices.

Page 4 of 13

Consent Form Title: Consent form clean oct2013
IRB Protocol No: 2011P002472
Consent Form Valid Date: 10/25/2013
IRB Expiration Date: 10/10/2014

Sponsor Protocol No: 052013
IRB Amendment No: N/A
IRB Amendment Approval Date: N/A

Sponsor Amendment No: N/A

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

General Template
Version Date: February 2010

Subject Identification

- At each anesthetic level, we will switch your air supply to air that has more carbon dioxide. We will close the mask opening for each change in air supply. We will change the air supply twice, increasing the carbon dioxide content each time. We will take a few more measurements for each change in air supply and then allow you to breathe room air.
- We will stop the first study drug.

We will then give you the second study drug and repeat the same tests and measurements we did after we gave you the first study drug including repeat spirometry and acoustic pharyngometry once the second study drug is stopped. After we are finished, we will continue to monitor you, but will allow you to rest undisturbed for about 3 hours. If we feel you need more monitoring while you wake up from the anesthetic drugs, we will move you to the MGH recovery room.

A medical doctor will verify that you are ready to go home. Since it is not safe for you to drive yourself home (or even walk alone), you should arrange to have a friend or family member pick you up.

Stopping the Study Early

The doctor or nurse giving you anesthesia or one of the study doctors may take you out of the study without your permission. This may happen because one or more of these doctors decides it is best for you. If this happens, the study doctor will explain why you need to stop taking part in the study.

What are the risks and possible discomforts from being in this research study?

There is always some risk to having general anesthesia. Serious injury is very unlikely in an otherwise healthy individual, like you. The White 5 Clinical Research Center was built for the study of anesthetic drugs. The anesthesia machine, the monitors and safety equipment, and the construction of the room meet the same standards as those used for surgical procedure rooms at MGH. All of the following drugs and equipment will be used for all study participants except phenylephrine, which will only be used if the study doctor deems necessary for the participant's safety.

Risks of Sevoflurane

- Slow and shallow breathing.
- Drop in blood pressure
- Headache, dizziness
- Shivering, nausea, vomiting and blockage of the intestines.

Page 5 of 13

Consent Form Title: Consent form clean oct2013
IRB Protocol No: 2011P002472
Consent Form Valid Date: 10/25/2013
IRB Expiration Date: 10/10/2014

Sponsor Protocol No: 052013
IRB Amendment No: N/A
IRB Amendment Approval Date: N/A

Sponsor Amendment No: N/A

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

General Template
Version Date: February 2010

Subject Identification

- Delirium (sudden confusion)
- Muscle pain
- Rare liver problems and hepatitis
- Rare kidney injury
- Rare higher-than-normal levels of potassium in the blood

In very rare cases, Sevoflurane can also cause a disease called malignant hyperthermia. Malignant hyperthermia causes a rapid rise in body temperature (fever) and stiff muscles when the affected person receives general anesthesia. If left untreated, malignant hyperthermia can cause kidney failure and even death. This disease runs in families, so if you are aware of a family member having suffered from a similar reaction, please tell the study doctor. The study doctor is prepared to treat this condition in the unlikely event it occurs.

Risks of Propofol

- Drop in blood pressure
- Slowed breathing
- Headache, dizziness, shivering
- Pain on injection

In the event of a drop in blood pressure, the anesthesia provider may use a medication called phenylephrine to increase the blood pressure. Phenylephrine is a drug that is used in the operating room every day to treat the blood pressure changes under general anesthesia caused by propofol. Phenylephrine will be given through the intravenous catheter in your arm to maintain your blood pressure within its normal range.

Risks of Allergic Reaction

As with any drug, an allergic reaction can occur. Allergic reactions can be mild or serious, and can even result in death in some cases. Common symptoms of an allergic reaction are rash, itching, skin problems, swelling of the face and throat, or trouble breathing.

Propofol contains an ingredient found in eggs and can cause an allergic reaction in people with egg allergies. If you have an egg allergy please let us know.

Risks of Pharyngeal Pressure Catheter

Inserting the pressure catheter through the nostril and into the throat may be uncomfortable and could cause gagging or even vomiting. The catheter, once in place, does not cause you to gag. Since you will have a catheter in your throat, a mask on your nose, and tape over your mouth to keep it closed, the risk of aspiration (fluid entering the airway or the lungs) is a concern. This can cause pneumonia or in the worst case scenario, severe breathing problems. To minimize the

Page 6 of 13

Consent Form Title: Consent form clean oct2013
IRB Protocol No: 2011P002472
Consent Form Valid Date: 10/25/2013
IRB Expiration Date: 10/10/2014

Sponsor Protocol No: 052013
IRB Amendment No: N/A
IRB Amendment Approval Date: N/A

Sponsor Amendment No: N/A

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

General Template
Version Date: February 2010

Subject Identification

aspiration risk, it is very important that you do not eat for at least 6 hours before your admission (after midnight). This makes sure that your stomach is empty so that you do not vomit. Overall, the risk of aspiration is very small.

Risks of Lidocaine

We will give you numbing medicine called lidocaine before placing needles into your mouth. Lidocaine tastes bitter. Patients can have reactions to large doses of lidocaine, but we will only use small quantities in this study. Rarely, people are allergic to Lidocaine. If this is the case with you please let us know.

Risks of Wire Electrodes

In spite of the numbing, the needle (wire) insertion might cause slight pain (like having blood drawn). However, once the needles are removed, and the wires are left in place, you should not be uncomfortable. A small amount of bleeding or a small bruise may occur under the tongue. It is possible that an infection could occur in the muscle, but we have not seen this occur in other similar research studies. Finally, there may be some soreness in the tongue for several hours after the wires are removed.

Risks of Decongestant

The decongestant we will use, Afrin, will be sprayed twice into each nostril just before we insert the pressure catheter. This medicine may cause irritation to the nose. In large doses, this medication can cause high blood pressure but we plan to give only small doses, so the risk of this is low.

General Risks of Anesthesia

There is a small risk of lung infections, strokes, heart attacks and possibly death during or after general anesthesia. These risks are very small and are more likely in older people and in those who have medical problems and/or a previous history of strokes or heart attacks.

Risks of Phenylephrine

This drug will only be used if deemed necessary by the attending anesthesiologist to ensure your medical safety. There is a risk that if too much phenylephrine is given through the intravenous, your blood pressure may become too high or your heart rate may become too low. To safe-guard against this, only a small amount of phenylephrine will be given at a time. Also, the phenylephrine infusion will be monitored and controlled by the attending anesthesiologist whose sole responsibility it is to ensure your medical safety.

Page 7 of 13

Consent Form Title: Consent form clean oct2013
IRB Protocol No: 2011P002472
Consent Form Valid Date: 10/25/2013
IRB Expiration Date: 10/10/2014

Sponsor Protocol No: 052013
IRB Amendment No: N/A
IRB Amendment Approval Date: N/A

Sponsor Amendment No: N/A

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

General Template
Version Date: February 2010

Subject Identification

Risks of Carbon Dioxide

When awake, the inhalation of carbon dioxide will moderately increase your rate of breathing. Over a period of time you may experience feelings of warmth, sweating, increased heart rate and possibly dizziness, shortness of breath and/or anxiety. To minimize these effects your exposure to carbon dioxide will be the lowest required to stimulate your breathing.

Risks to an Embryo or Fetus (developing baby still in the womb)

The risks of Sevoflurane and Propofol to an embryo or fetus (a developing baby still in the womb) or breastfeeding infant are:

- Sevoflurane is not known to cause harm to an unborn fetus in animal studies, but these results do not always represent the drug's effects in humans.
- Propofol is also not known to cause harm to an unborn fetus in animal studies, but results have shown that it causes higher than normal maternal deaths (death of mother) in certain animals. These results also do not always represent the drug's effects in humans.

Because of these risks, and other unknown risks, women cannot take part in this study if they are:

- Pregnant
- Trying to become pregnant

Other Risks

In order for you to receive the smallest amount of drug possible, we will be using an electrical shock on your forearm to see if you can feel pain after we give you some of the study drug. If you respond to this shock, we will increase the dose of the drug till you no longer feel pain. It is likely that you will remember this pain from the electrical shock on your forearm.

What are the possible benefits from being in this research study?

You will not benefit from taking part in this research study. Others who receive general anesthesia, may benefit in the future.

Page 8 of 13

Consent Form Title: Consent form clean oct2013
IRB Protocol No: 2011P002472
Consent Form Valid Date: 10/25/2013
IRB Expiration Date: 10/10/2014

Sponsor Protocol No: 052013
IRB Amendment No: N/A
IRB Amendment Approval Date: N/A

Sponsor Amendment No: N/A

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

General Template
Version Date: February 2010

Subject Identification

Can I still get medical care within Partners if I don't take part in this research study, or if I stop taking part?

Yes. Your decision won't change the medical care you get within Partners now or in the future. There will be no penalty, and you won't lose any benefits you receive now or have a right to receive.

Taking part in this research study is up to you. You can decide not to take part. If you decide to take part now, you can change your mind and drop out later. We will tell you if we learn new information that could make you change your mind about taking part in this research study.

What should I do if I want to stop taking part in the study?

If you take part in this research study, and want to drop out, you should tell us. We will make sure that you stop the study safely. We will also talk to you about follow-up care, if needed.

It is possible that we will have to ask you to drop out before you finish the study. If this happens, we will tell you why. We will also help arrange other care for you, if needed.

Will I be paid to take part in this research study?

Subjects will be paid a total of \$750 for participating and completing the study. We will remunerate subjects in the amount of \$50 for completing the preliminary visit, and an additional \$700 for the procedures on the study day.

What will I have to pay for if I take part in this research study?

The study drugs and all of the tests and procedures that we will do during this research will be paid for by study funds. You will not have to pay anything to take part.

Charges for any ongoing or routine medical care you receive outside this study will be billed to you or to your insurance company in the usual way. You will be responsible for any deductibles or co-payments required by your insurer for your routine medical care.

Page 9 of 13

Consent Form Title: Consent form clean oct2013
IRB Protocol No: 2011P002472
Consent Form Valid Date: 10/25/2013
IRB Expiration Date: 10/10/2014

Sponsor Protocol No: 052013
IRB Amendment No: N/A
IRB Amendment Approval Date: N/A

Sponsor Amendment No: N/A

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

General Template
Version Date: February 2010

Subject Identification

What happens if I am injured as a result of taking part in this research study?

We will offer you the care needed to treat any injury that directly results from taking part in this research study. We reserve the right to bill your insurance company or other third parties, if appropriate, for the care you get for the injury. We will try to have these costs paid for, but you may be responsible for some of them. For example, if the care is billed to your insurer, you will be responsible for payment of any deductibles and co-payments required by your insurer.

Injuries sometimes happen in research even when no one is at fault. There are no plans to pay you or give you other compensation for an injury, should one occur. However, you are not giving up any of your legal rights by signing this form.

If you think you have been injured or have experienced a medical problem as a result of taking part in this research study, tell the person in charge of this study as soon as possible. The researcher's name and phone number are listed in the next section of this consent form.

If I have questions or concerns about this research study, whom can I call?

You can call us with your questions or concerns. Our telephone numbers are listed below. Ask questions as often as you want.

Matthias Eikermann, MD, PhD is the person in charge of this research study. You can reach him at (617) 710-5309 24 hours/day, 7 days/week. If you have questions about the scheduling of appointments or study visits, call Matthew Meyer (Research fellow), at 617-643-4408 (available weekdays 8 AM-5 PM).

If you want to speak with someone **not** directly involved in this research study, please contact the Partners Human Research Committee office. You can call them at 617-424-4100.

You can talk to them about:

- Your rights as a research subject
- Your concerns about the research
- A complaint about the research

Also, if you feel pressured to take part in this research study, or to continue with it, they want to know and can help.

Page 10 of 13

Consent Form Title: Consent form clean oct2013
IRB Protocol No: 2011P002472
Consent Form Valid Date: 10/25/2013
IRB Expiration Date: 10/10/2014

Sponsor Protocol No: 052013
IRB Amendment No: N/A
IRB Amendment Approval Date: N/A

Sponsor Amendment No: N/A

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

General Template
Version Date: February 2010

Subject Identification

If I take part in this research study, how will you protect my privacy?

During this research, identifiable information about your health will be collected. In the rest of this section, we refer to this information simply as “health information.” In general, under federal law, health information is private. However, there are exceptions to this rule, and you should know who may be able to see, use, and share your health information for research and why they may need to do so.

In this study, we may collect health information about you from:

- Past, present, and future medical records
- Research procedures, including research office visits, tests, interviews, and questionnaires

Who may see, use, and share your identifiable health information and why they may need to do so:

- Partners research staff involved in this study
- The sponsor(s) of this study, and the people or groups it hires to help perform this research
- Other researchers and medical centers that are part of this study and their ethics boards
- A group that oversees the data (study information) and safety of this research
- Non-research staff within Partners who need this information to do their jobs (such as for treatment, payment (billing), or health care operations)
- The Partners ethics board that oversees the research and the Partners research quality improvement programs.
- People from organizations that provide independent accreditation and oversight of hospitals and research
- People or groups that we hire to do work for us, such as data storage companies, insurers, and lawyers
- Federal and state agencies (such as the Food and Drug Administration, the Department of Health and Human Services, the National Institutes of Health, and other US or foreign government bodies that oversee or review research)
- Public health and safety authorities (for example, if we learn information that could mean harm to you or others, we may need to report this, as required by law)
- Other:

Some people or groups who get your health information might not have to follow the same privacy rules that we follow. We share your health information only when we must, and we ask

Page 11 of 13

Consent Form Title: Consent form clean oct2013
IRB Protocol No: 2011P002472
Consent Form Valid Date: 10/25/2013
IRB Expiration Date: 10/10/2014

Sponsor Protocol No: 052013
IRB Amendment No: N/A
IRB Amendment Approval Date: N/A

Sponsor Amendment No: N/A

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

General Template
Version Date: February 2010

Subject Identification

anyone who receives it from us to protect your privacy. However, once your information is shared outside Partners, we cannot promise that it will remain private.

Because research is an ongoing process, we cannot give you an exact date when we will either destroy or stop using or sharing your health information.

The results of this research study may be published in a medical book or journal, or used to teach others. However, your name or other identifying information **will not** be used for these purposes without your specific permission.

Your Privacy Rights

You have the right **not** to sign this form that allows us to use and share your health information for research; however, if you don't sign it, you can't take part in this research study.

You have the right to withdraw your permission for us to use or share your health information for this research study. If you want to withdraw your permission, you must notify the person in charge of this research study in writing. Once permission is withdrawn, you cannot continue to take part in the study.

If you withdraw your permission, we will not be able to take back information that has already been used or shared with others.

You have the right to see and get a copy of your health information that is used or shared for treatment or for payment. To ask for this information, please contact the person in charge of this research study. You may only get such information after the research is finished.

Informed Consent and Authorization

Statement of Study Doctor or Person Obtaining Consent

- I have explained the research to the study subject.
- I have answered all questions about this research study to the best of my ability.

Study Doctor or Person Obtaining Consent

Date/Time

Page 12 of 13

Consent Form Title: Consent form clean oct2013		
IRB Protocol No: 2011P002472	Sponsor Protocol No: 052013	
Consent Form Valid Date: 10/25/2013	IRB Amendment No: N/A	Sponsor Amendment No: N/A
IRB Expiration Date: 10/10/2014	IRB Amendment Approval Date: N/A	

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

General Template
Version Date: February 2010

Subject Identification

Statement of Person Giving Informed Consent and Authorization

- I have read this consent form.
- This research study has been explained to me, including risks and possible benefits (if any), other possible treatments or procedures, and other important things about the study.
- I have had the opportunity to ask questions.
- I understand the information given to me.

Signature of Subject:

I give my consent to take part in this research study and agree to allow my health information to be used and shared as described above.

Subject

Date/Time

Consent Form Version: 10/21/2013

Page 13 of 13

Consent Form Title: Consent form clean oct2013	Sponsor Protocol No: 052013	Sponsor Amendment No: N/A
IRB Protocol No: 2011P002472	IRB Amendment No: N/A	
Consent Form Valid Date: 10/25/2013	IRB Amendment Approval Date: N/A	
IRB Expiration Date: 10/10/2014		

Danksagung

Die Danksagung ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.